

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA DÜŞÜK DOZ STEROİD TEDAVİSİ VE  
BU TEDAVİNİN VAZOPRESÖR İHTİYACINA ETKİSİ**

**LOW DOSE STEROID TREATMENT FOR SEPTIC SHOCK AND EFFECTS OF  
THIS TREATMENT ON VASOPRESSOR REQUIREMENT**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Cenk ORAL**

**TRABZON - 2011**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA DÜŞÜK DOZ STEROİD TEDAVİSİ VE  
BU TEDAVİNİN VAZOPRESÖR İHTİYACINA ETKİSİ**

**LOW DOSE STEROID TREATMENT FOR SEPTIC SHOCK AND EFFECTS OF  
THIS TREATMENT ON VASOPRESSOR REQUIREMENT**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Cenk ORAL**

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

**TRABZON - 2011**

**İÇİNDEKİLER**

|   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| İÇİNDEKİLER.....                                  | ii              |
| TABLolar DİZİNİ.....                              | iii             |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                              | iv              |
| GRAFİKLER DİZİNİ.....                             | v               |
| KISALTMALAR.....                                  | vi              |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                             | 1               |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                            | 4               |
| 2.1. Sepsis.....                                  | 4               |
| 2.1.1. Tanımlar.....                              | 4               |
| 2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....             | 8               |
| 2.1.3. Patofizyoloji.....                         | 10              |
| 2.1.4. Klinik.....                                | 14              |
| 2.2. Ağır Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi.....    | 14              |
| 2.3. Sepsiste Kullanılan Vazopressör Ajanlar..... | 20              |
| 2.4. Kortikosteroidler.....                       | 22              |
| 2.4.1. Sepsiste Kortikosteroid Kullanımı.....     | 23              |
| 3. MATERYAL VE METOD.....                         | 26              |
| 4. BULGULAR.....                                  | 32              |
| 5. TARTIŞMA.....                                  | 54              |
| 6. SONUÇLAR.....                                  | 67              |
| 7. ÖZET.....                                      | 69              |
| 8. SUMMARY.....                                   | 70              |
| 9. KAYNAKLAR.....                                 | 71              |

**TABLolar DİZİNİ**

|  | <b>Sayfa No</b> |
|--|-----------------|
| Tablo 1. Ağır Sepsis. ....   | 6               |
| Tablo 2. Sepsis Tanı Kriterleri .....  | 7               |
| Tablo 3. Veri Kayıt Formu A, B .....   | 29              |
| Tablo 4. Organ Disfonksiyon ve Yetmezlik Kriterleri .....  | 31              |
| Tablo 5. Demografik Veriler, Yoğun Bakımda Kalış ve Mekanik Ventilator Desteği Alış Süreleri .....                   | 32              |
| Tablo 6. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Edildiğinde Sistemik Ek Hastalıkları .....                           | 34              |
| Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastalarda Sepsise Neden Olan Enfeksiyon Odakları .....                                   | 35              |
| Tablo 8. Sepsis Tanısı Aldığında Hastaların Vücut Isıları, Kalp Hızları, Solunum Sayıları ve Lökosit Sayımları ..... | 35              |
| Tablo 9. Gruplara Göre Hastaların Tedavi ve Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....                              | 37              |
| Tablo 10. Gruplara Göre ARDS, ABY Oranları, MV ve YBÜ Kalış Süreleri.....  | 38              |
| Tablo 11. Gruplara Göre Hastaların Septik Şok ve Mortalite Sonuçları.....  | 39              |
| Tablo 12. Gruplara Göre Hastaların APACHE II ve SOFA Skorları .....  | 40              |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| Şekil 1. Sepsis Sırasında, Enfeksiyona Yanıttan, Septik Şoka, Organ İşlev Bozukluğuna Progresyona Neden Olan Patojen Mekanizmalar ..... | 13              |

**GRAFİKLER DİZİNİ**

|  | <b>Sayfa No</b> |
|--|-----------------|
| Grafik 1. Gruplara Göre Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Nedenleri ..... | 33              |
| Grafik 2. Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri .....                            | 41              |
| Grafik 3. Kalp Atım Hızı Değerleri.....  | 42              |
| Grafik 4. Santral Venöz Basınç Değerleri .....                                 | 43              |
| Grafik 5. İhtiyaç Duyulan Norepinefrin Dozları .....                           | 44              |
| Grafik 6. İhtiyaç Duyulan Dopamin Dozları.....                                 | 45              |
| Grafik 7. İhtiyaç Duyulan Dobutamin Dozları.....                               | 46              |
| Grafik 8. Lökosit Sayımları .....  | 47              |
| Grafik 9. Kan Laktat Düzeyi.....   | 48              |
| Grafik 10. C-Reaktif Protein Düzeyi.....                                       | 49              |
| Grafik 11. Prokalsitonin Düzeyleri.....  | 50              |
| Grafik 12. Yetmezlikteki Organ Sayılarının Ortanca Değerleri .....             | 51              |
| Grafik 13. Kan Glukoz Düzeyleri .....  | 52              |
| Grafik 14. Kullanılan İnsülin Dozu .....                                       | 53              |

## KISALTMALAR

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>ACCP/SCCM</b>       | : American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine |
| <b>ACTH</b>            | : Adrenocorticotropic Hormone  |
| <b>ANP</b>             | : Atrial natriüretik peptit  |
| <b>APACHE</b>          | : Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation                     |
| <b>ARDS</b>            | : Acute Respiratory Distress Syndrome  |
| <b>ATS</b>             | American Thoracic Society  |
| <b>AY</b>              | : Adrenal yetmezlik  |
| <b>BUN</b>             | : Kan üre azotu  |
| <b>CBG</b>             | : Cortisol binding globulin  |
| <b>CI</b>              | : Confidence Interval  |
| <b>CRH</b>             | : Corticotropin releasing hormone  |
| <b>CRP</b>             | : C-reaktif protein  |
| <b>SVP</b>             | : Santral Venöz Basınç   |
| <b>DIK</b>             | : Dissemine intravasküler koagülasyon  |
| <b>ESICM</b>           | : European Society of Intensive Care Medicine                                    |
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | : İnspiryum havasındaki fraksiyone oksijen                                       |
| <b>GRADE</b>           | : Grades of Recommendation, Assesment, Development and Evaluation                |
| <b>HLA</b>             | : Human Leukocyte Antigen  |
| <b>HHA</b>             | : Hipotalamik-hipofiz-adrenal  |
| <b>HMGB</b>            | High Mobility Group B  |
| <b>IFN</b>             | : Interferon   |
| <b>IL</b>              | : Interlökin   |
| <b>INR</b>             | : International Normalized Ratio   |
| <b>ISF</b>             | : Interneational Sepsis Forum  |
| <b>KOAH</b>            | : Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı  |
| <b>MODS</b>            | : Multiple Organ Dysfunction Syndrome  |
| <b>NF</b>              | : Nükleer Faktör   |
| <b>NK</b>              | : Natural Killer   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>NOD</b>             | : Nucleotide Oligomerization Domain       |
| <b>OAB</b>             | : Ortalama Arteriyel Basınç               |
| <b>PaO<sub>2</sub></b> | : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı      |
| <b>PAF</b>             | : Platelet Aktive Edici Faktör            |
| <b>PAMP</b>            | : Pathogen Associated Molecular Patterns  |
| <b>PPR</b>             | : Pattern Recognition Receptors           |
| <b>PEEP</b>            | : Positive End-Expiratory Pressure        |
| <b>RIG</b>             | : Retinoik asit İndüklenbilir Geni        |
| <b>SAPS-II</b>         | : Simplified Acute Physiology Score       |
| <b>SD</b>              | : Standart Sapma                          |
| <b>SIRS</b>            | : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu    |
| <b>SOFA</b>            | : Sequential Organ Failure Assessment     |
| <b>SPSS</b>            | : Statistical Package For Social Sciences |
| <b>SSS</b>             | : Santral sinir sistemi                   |
| <b>SvO<sub>2</sub></b> | : Miks venöz oksijen saturasyonu          |
| <b>TNF</b>             | : Tümör nekroz faktör                     |
| <b>TLR</b>             | : Toll-Like Receptors                     |
| <b>TOF</b>             | : Train Of Four                           |
| <b>TXA<sub>2</sub></b> | Tromboksan A <sub>2</sub>                 |
| <b>YBÜ</b>             | : Yoğun bakım ünitesi                     |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis birçok sistemi ilgilendiren, ağır sepsise (enfeksiyona sekonder akut organ yetmezliği bulunması) ve septik şoka (ağır sepsise ek olarak sıvı resüstasyonuyla düzelmeyen hipotansiyon olması) ilerleyebilen, vücudun enfeksiyona verdiği sistemik maladaptif yanıtıdır (1).

Sepsis dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında onuncu sıradadır (4). Teknolojik ilerlemelere, yoğun bakım standartlarının artmasına ve daha etkili antibiyotikler bulunmasına rağmen insidansı her yıl artmaktadır (5). 1979-2000 yılları arasında yapılan bir çalışma da sepsis insidansının yıllık % 8,7 artış gösterdiği bildirilmiştir (6). Major komplikasyonları olan ağır sepsis ve septik şoka ilerledikçe mortalite oranları artmaktadır (7). Septik şokta mortalite oranı % 35 ile % 70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (8).

Enfeksiyon ajanları veya kan dolaşımındaki enfeksiyonun neden olduğu mediatörler hemodinamik dekompansemana neden olur. Septik şok dolaşım sisteminin bozulmasıyla yeterli hücresel perfüzyonun sağlanamadığı zaman oluşur. Aslında distrübitif şokun, uygunsuz vazodilatasyonla ilişkili doku oksijenasyonunun bozulmasıyla karakterize bir formudur. Septik şokta, patolojik vazodilatasyon, göreceli veya kesin hipovolemi, miyokard disfonksiyonu ve kan akımındaki değişiklik arasında enfeksiyona inflamatuvar yanıtla ortaya çıkan kompleks bir ilişkili vardır. Şok düzelmezse geri dönüşümsüz hücresel hasar meydana gelebilir (8,9). Bu nedenle septik şok fark edilir edilmez yeterli sıvı resüstasyonu ve gerekirse ortalama arteryel basıncı 65 mmHg düzeyinde tutacak şekilde vazopressör tedavisi başlanmalıdır. İlk tercih edilecek ajanların norepinefrin ve/veya dopamin ve önerilmektedir (10).

Her yıl dünya da milyonlarca kişiyi etkileyen ve en az % 25'nin ölümüne neden olan bu hastalığın patafizyolojisi anlaşıldıkça, sağ kalımı artırmak için değişik ilaçlar denenmiş

ve pek çok çalışma yapılmıştır. Bu ilaçların başında steroidler gelir (11). 1950'lerden başlayarak sepsis hastalarının tedavisinde steroidler kullanılmıştır (12,13). Başlıca kortikosteroid olan kortizol, insanda adrenal korteksten salınan, vücuttaki tüm hücrelerin normal fonksiyonları için ihtiyaç duydukları temel hormondur. Kortizol karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması, immün fonksiyonlar, katekolamin sentezi, adrenerjik reseptör sentezi ve faaliyeti, vasküler tonusun korunması gibi fonksiyonlar için gerekmektedir. Kortizol sekresyonu da santral sinir sistemi yoluyla hipotalamo-hipofizer-adrenal aks (HHA) ile düzenlenmektedir. Sepsis, enfeksiyonla birlikte salgılanan sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ve inflamasyonla beyin arasındaki bağlantıyla nöral yolu kullanarak HHA aksı aktive eder ve kortizol düzeyi artar. Bu aktivasyon hastalığa yanıt verilmesinde temel unsurdur ve en uygun iyileşme için gereklidir (14,15).

1980'lerin sonlarına kadar anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanmak için septik hastaların tedavisinde yüksek doz (Metilprednizolon 30 mg/kg veya deksmetazon 3-6 mg/kg 2-4 gün) glukokortikoidler kullanılmıştır. Başlangıçta yayınlanan birkaç çalışma, mortaliteyi azalttığı, hastaların septik şoktan çıkış süresini kısalttığını göstermiştir. Ancak daha sonra yapılan geniş, prospektif, randomize çalışmalar da mortaliteyi azaltmadığı rapor edilmiştir. Yapılan meta-analizlerde de yüksek doz steroid kullanılmasının etkin olmadığı veya mortalite ve morbiditeyi artıran komplikasyonları olduğu sonucu çıkarılmıştır. Bu yayınlar yüksek doz kortikosteroid kullanımının sekonder enfeksiyon, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon ve mortalite riskini artırdığını göstermiş ve septik şokta olan hastalara tedavi de yüksek doz steroid verilmesi bırakılmıştır (12,16-18).

Bununla birlikte, septik şokun rölatif adrenal yetmezlik veya sistemik inflamasyona bağlı glukokortikoid reseptör direnciyle ilişkili olduğunu bildiren yayınlarla birlikte (19,20), 1990'ların ortasından itibaren düşük doz kortikosteroid (Hidrokortizon < 300 mg veya eşdeğeri) ile replasman tedavisine ilgi yeniden başlamıştır (12,16,18).

Septik şokta düşük doz kortikosteroid replasmanı ile yapılan çalışmalarda, steroid tedavisinin hemodinamik parametrelerde düzelme sağladığı (11,17,21,22), mortalite hızını azalttığı (21,23), septik şoktan çıkan hastaların oranını artırdığı ve çıkış süresini kısalttığı veya vasopressör ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (21,22,24,25). Bazı çalışmalarda organ sistem yetersizliklerinde azalma, SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorlarında düşme görülmüştür (21,25). Steroid replasmanı ile ilgili çalışmalarını içeren bir meta-analizde düşük doz steroid tedavisinin mortalite ve sistemik hemodinamik

parametreler üzerine olumlu etkilerinin yanında, yüksek doz steroid tedavisinin tersine süperenfeksiyon, gastrointestinal kanama veya hiperglisemi gibi komplikasyonların riskinde anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (18).

2002 yılında yapılan, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift-kör geniş çalışmada, hastalar ACTH stimülasyon testine cevabına göre de iki gruba ayrılmış ve steroid replasman tedavisinin, cevabı olmayanlarda (rölatif adrenal yetmezlikteki), cevabı olanlara göre anlamlı olarak; mortalite hızını düşürdüğü, septik şoktan çıkan hasta oranını ve çıkış süresini azalttığını bildirildi (21). 2004 yılında yayınlanan *Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign - SSC)* şiddetli sepsis ve septik şok yönetim klavuzu, özellikle *Annane ve arkadaşları* tarafından yapılan çalışmaya dayanarak, düşük doz kortikosteroid tedavisinin ACTH stimülasyon testiyle kortizol düzeyinde  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  artış olan septik şoktaki hastalara verilmesini önermişti (26). 2008 yılında benzer kriterlerle yapılan *CORTICUS* çalışmasında ise ACTH stimülasyon testine cevaplı ve cevapsız hastalarda anlamlı bir fark görülmedi, ancak septik şoktan çıkış süresi steroid tedavisi alanlarda olmayanlara göre kısaydı (24). 2008 yılında yayınlanan yeni SSC Klavuzunda da, yeterli sıvı resüstasyonu ve vasopressör tedavisine rağmen kan basıncında artışın yeterli olmadığı septik şoktaki hastalarda, ACTH stimülasyon testine bakılmaksızın intravenöz hidrokortizon tedavisinin günlük 300 mg'ı geçmeyecek şekilde verilmesi önerilmiştir (10).

Sepsisin epidemiyolojisi, risk faktörleri ve sonuç göstergeleri ile ilgili yapılan pek çok çalışmada ileri yaş, çoklu organ yetmezliği, eşlik eden hastalıklar sık görülen ve mortaliteye en çok katkısı olan faktörler olarak sıralanmıştır (27-29). Özellikle yoğun bakım hastalarında çoklu organ yetmezliğinin ve mortaliteye en çok eşlik eden faktör olduğu vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda YBÜ'lerinde izlenen hastaların en iyi sonuç göstergelerinin APACHE II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II), SOFA, SAPS II (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II), MODS (Çoklu Organ Disfonksiyonu Skoru) gibi organ disfonksiyonunu değerlendirmeye yönelik skorlama sistemleri olduğu belirtilmiştir (28,30,31).

Biz bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi görmüş, "septik şok" tanısı almış hastalarda düşük doz kortikosteroid kullanımının, vasopressör ihtiyacına, hemodinamik parametrelere, prognoza ve biyolojik belirleyicilere etkilerini retrospektif olarak inceleyerek, değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis

Sepsis, Yunanca “çürüme” anlamına gelen “sepo” sözcüğünden köken alır. Medikal anlamda ilk olarak 2700 yıl kadar önce yaşamış Homer’ in şiirlerinde kullanılmıştı. Yazılı metinlerde ilk kez yaklaşık olarak milattan önce 400’ lerde Hipokrat’ ın “Corpus Hippocraticum” adlı eserinde rastlanır. Hipokrat’ın görüşüne göre “sepsis”, vücutta meydana gelebilen tehlikeli, kötü kokulu “biyolojik çürümedir”. 19. yüzyılda Semmelweiss, Lister, Koch ve Pasteur enfeksiyonla ilgili çalışmalar yapmış ve sepsise enfeksiyonun neden olduğu görüşünü aynı dönemde açıklamışlardır. 1914 yılında, Schottmueller’in patojenin kan dolaşımında bulunmasının sepsiste gözlenen sistemik semptomların nedeni olduğunu ileri sürmesi, bugünkü anlamda sepsis tanımının başlangıcı olmuştur (32,33).

#### 2.1.1. Tanımlar

Sepsis uzun zamandır biliniyor olsa da, sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımlanmasında yakın zamana kadar, bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. Bu tanımlamalar sepsis ile ilgili durumların yeterince anlaşılmasına ve klinik durumların farklı yorumlanmasına yol açmaktaydı. Ayrıca sepsis ile ilgili araştırmalarda; sepsis insidansı, prevalansı ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında önemli farklılıklar doğurmaktaydı.

ACCP (American College of Chest Physicians) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından, bu karmaşayı gidermek, sepsis sendromlarının tanımlanmasında bir standart oluşturmak için 1991 yılında bir toplantı düzenledi. “Konsensus Konferansı” adı verilen bu toplantıda “septik sendrom” ve “septisemi” gibi bazı deyimler terminolojiden

çıkarılırken, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tanımı ilk kez bu toplantıda getirilmiştir. Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise; sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak sınıflandırılmıştır. Ve 1992 yılında sepsis tanımlarını yayınlamışlardır (1). Buna göre;

### **1991 ACCP / SCCM Konsensus Tanımları (1):**

#### **İnfeksiyon:**

Patojen mikroorganizmaların kanda bulunması veya normalde steril olan dokulara invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar yanıttır.

#### **Bakteremi:**

Kanda canlı bakterinin bulunmasıdır. Bakteremi tanısı kan kültürü ile konur.

#### **Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):**

Enfeksiyon veya enfeksiyon dışı (pankreatit, iskemi, travma doku hasarı, hemorajik şok, yanık gibi) herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen hiperinflamatuvar yanıttır. Aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlasının bulunması olarak tanımlanır.

- **Vücut ısısı > 38°C veya < 36°C**
- **Kalp hızı > 90 /dakika**
- **Solunum hızı > 20/dakika veya PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg**
- **Lökosit > 12.000/mm<sup>3</sup> veya < 4.000/mm<sup>3</sup>, > %10 band formasyonu**

#### **Sepsis:**

Konağın şüphelenilmiş veya kanıtlanmış enfeksiyona karşı verdiği sistemik inflamatuvar yanıttır.

#### **Ağır Sepsis:**

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon (mental durum değişiklikleri, oligüri, laktik asidoz) veya hipotansiyon (sistolik arter basıncı < 90 mmHg veya 40 mmHg oranında azalma) bulgularının olmasıdır (**Tablo 1**).

#### **Septik Şok:**

Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Hipotansiyon diğer hipotansiyon nedenleri olmadan gelişen, uygun volüm replasmanına rağmen sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg'dan düşük olması; ortalama arteriyel basıncın

70 mmHg'dan düşük veya sistolik kan basıncının bilinen kan basıncından 40 mmHg'dan fazla düşmüş olması halidir.

**Tablo 1. Ağır Sepsis (10).**

**Ağır sepsis:** Sepsise ek olarak sepsisin sebep olduğu doku hipoperfüzyonu veya organ difonksiyonu olmasıdır (aşağıdakilerden enfeksiyon nedeniyle olduğu düşünülen herhangi birinin bulunmasıdır)

- Sepsisin indüklediği hipotansiyon
- Laktatın labaratuvar limitinin üstünde olması
- Oligüri (idrar çıkışının  $< 0.5$  ml/kg/h (yeterli sıvı resüstasyonuyla en az iki saat için ) olması
- Akut akciğer hasarı (ALI) ile  $PaO_2/FiO_2 < 250$  olması (Enfeksiyon kaynağı pnömoni değilse)
- Akut akciğer hasarı (ALI) ile  $PaO_2/FiO_2 < 200$  olması (Enfeksiyon kaynağı pnömoni olduğunda)
- Kreatinin  $> 2$  mg/dl (176,8  $\mu$ mol/L)
- Bilirubin  $> 2$  mg/dl (34,2  $\mu$ mol/L)
- Trombosit sayısının  $< 100.000/mm^3$
- Koagülasyon bozukluğu ( INR  $> 1.5$  )

INR: *İnternasyonal normalize edilmiş oran* PaO<sub>2</sub>: *Parsiyel arteryel oksijen basıncı*, FiO<sub>2</sub>: *İnspiratuar oksijen fraksiyonu*

### **MODS (Multiorgan Sistem Yetmezliği):**

Bir hastada organ sistemlerinde homeostazisin müdahale olmaksızın sürdürülmesine imkan vermeyen bozuklukların bulunmasıdır. Sepsisin ileri dönemlerinde karşımıza çıkar ve mortalitesi çok yüksektir.

**ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)**' nin destekleri ile Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı Aralık 2001'de toplandı ve bu toplantıda, 1992 tanımların zayıf ve kuvvetli yönlerini göz önünde bulundurularak, sepsis ve sepsisle ilgili tanımlamalar yeniden gözden geçirildi.

Bu toplantı sonunda; sepsis, ağır sepsis ve septik şok ile ilgili tanımlamalar değişmeden kaldı. Ancak, bu tanımlamaların, hastanın enfeksiyona cevabının tam olarak ortaya konmasına izin vermediği görüldü. İmmünolojik ve biyokimyasal özellikleri daha iyi anlaşıldıkça, sepsis tanımlarının ilerde değişebileceği belirtildi. SIRS birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Lokalize veya yaygın enfeksiyon, travma, yanık veya akut

pankreatit gibi steril inflamatuvar hastalıklar SIRS nedeni olabilir. SIRS belirteçleri özgül olmadığından, 1991'deki kriterlere ek olarak sepsis tanısı için bulgu ve belirtiler genişletildi (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Sepsis Tanı Kriterleri (34).**

**Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir infeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı:**

**Genel kriterler**

- Ateş (> 38.3°C)
- Hipotermi (< 36°C)
- Kalp hızı > 90/dakika veya > 2 SD (yaşa göre)
- Takipne
- Bilinç değişiklikleri
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 mL/kg)
- Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glikoz düzeyi > 120 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

**İnflamasyon belirteçleri**

- Lökositoz (beyaz küre sayımı > 12.000/mm<sup>3</sup>)
- Lökopeni (beyaz küre sayımı < 4000/mm<sup>3</sup>)
- Normal beyaz küre sayımı ve immatur formlarının %10'dan fazla olması
- Plazma C-reaktif protein > 2 SD
- Plazma prokalsitonin > 2 SD

**Hemodinamik belirteçler**

- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, OAB < 70 veya sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi)
- SvO<sub>2</sub> > %70 Kardiyak indeks > 3.5 L/dakika

**Organ fonksiyon bozuklukları**

- Arteriyel hipoksemi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300)
- Akut oliguri (idrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat veya 45 mL en az iki saat)
- Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL
- Koagülasyon bozuklukları (INR > 1.5 veya aPTT > 60 saniye)
- İleus (Bağırsak seslerinin olmaması)
- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm<sup>3</sup>)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)

**Doku perfüzyonu**

- Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L)
- Kapiller geri doluşta azalma veya beneklenme

SD: Standart sapma, OAB: Ortalama arter basıncı, SvO<sub>2</sub>: Mikst venöz oksijen saturasyonu, PaO<sub>2</sub>: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO<sub>2</sub>: İnspiratuar oksijen fraksiyonu, INR: İnternasyonel normalize edilmiş oran, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

SIRS'ı sepsisten ayırt etmek için, kullanılan kriterlere ilaveten serumda IL-6, PCT veya C-reaktif protein (CRP) gibi biyolojik göstergelerin artışının kullanılabilceği önerildi ancak, geniş prospektif çalışmalarla desteklenmiyordu. Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri “hemodinamik instabilite” veya “organ yetmezliği” olabilir. Bu nedenle bu tabloya organ fonksiyon bozukluklarına ait parametreler de eklenmiştir. Belirlenen parametrelerin dışında klinisyenin hasta başındaki değerlendirmesi önemlidir. Enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa bile klinisyen tarafından hastanın ‘septik görüntüsü’nün saptanması değerli bir kriterdir (34).

### 2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Sepsisin ve septik şokun insidansı medikal ve teknolojik ilerlemelere rağmen artmaktadır. Bunun sebebi kataterlerin ve invaziv ekipmanın agresif kullanımı, kemoterapi alan kanser hastalarının veya kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanları kullanan organ transplantasyonu yapılan veya diğer inflamatuvar rahatsızlığı olan hastaların artmasıdır. Buna ek olarak, gelişen medikal bakım yaşlı, metabolik veya kanser hastalarına daha uzun yaşam süresi sağlaması, bununda enfeksiyon riskini de artırmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki en önemli ölüm sebeplerindendir (35). Şok belirtileri tabloya eklendiğinde mortalite oranı artar (36).

Amerika Birleşik Devletleri’nde *Angus ve arkadaşları* tarafından yapılan çok merkezli bir bir kohort çalışmasında, ağır sepsisin çok yaygın olduğu, sağlık kaynaklarını önemli ölçüde tükettiği ve mortalite hızının çok yüksek olduğu bulundu. Ağır sepsis için mortalite hızı %9,3 olarak tahmin edildi ve bu da akut miyokard enfarktüsün mortalite hızına eşitti (2).

1979-2000 yılları arasındaki verilere göre A.B.D’de yapılan bir diğer çalışmada, 22 yılda hastaneye yatan hastaların % 1,3’ünde sepsis rapor edilmişti. 1979 yılında 100.000 kişide 82.7 olan vaka sayısının 2000 yılında 240.4’a çıktığı ve sepsis insidansında yıllık %8,7 artış olduğu gösterilmiştir. Hastanede ölüm hızı 1979’da % 27,8’den 1984’de %17,9’a düşmüştür. Ancak 1995 ile 2000 arasında artmıştır (6).

1993-2003’ü kapsayan bir başka çalışmada da hastanede yatan hastaların % 2,15’inde sepsis vardı ve bunların da %34’ü “ağır sepsis”di. Ölüm hızı tüm sepsisli vakalarda 1993 ile 2003 arasında azalırken, ağır sepsisli hastalarda ise aşırı artış bildirildi (37). 1999-



2005 arasında yapılan bir çalışmadaysa az da olsa ölüm hızında yıllık % 0,18 düşüş görüldüğü rapor edildi (38).

2002 yılında 24 Avrupa ülkesinde yapılan, 198 yoğun bakım ünitesini kapsayan “Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients” (SOAP) çalışmasında, 2001 uzlaşma konferansı kriterleri kullanılarak sepsis insidansı % 37 olarak bulunmuştur. Hastane mortalitesinin % 24.1 olarak bulunduğu bu çalışmada, septik şokta mortalite % 54.1 olarak saptanmıştır (11). En sık enfeksiyon odağı olarak % 68 akciğerler, % 22 batın, % 20 kan ve % 14 üriner sistem bulunmuştur (29).

Sepsise neden olan enfeksiyon kaynağı zamanla değişmiştir. 1990 yılından önce primer kaynak batın iken, son yıllarda akciğerler kaynak olmaya başlamıştır (39). Son çalışmalar pnömoninin sepsis ile en fazla ilişkili enfeksiyon olduğunu göstermiştir. Yaklaşık oranı %40 olan pnömoniye, intraabdominal enfeksiyon (%20), kateter enfeksiyonu ve primer bakteremi (%15) ve idrar yolu enfeksiyonu (%10) takip etmektedir (40,41).

Sepsis ve septik şokun mikrobiyolojisi de zamanla değişmiştir. Geçmişte gram negatif organizmalar sıklıkla etkenken günümüzde gram pozitif ve gram negatif organizmaların oranı birbirine yaklaşmış, hatta gram negatif organizmalar daha fazla görülmeye başlamıştır. Ayrıca fungal enfeksiyonlara da daha fazla rastlanmaktadır (6,29).

Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan 1983-1989 yılları arasını kapsayan bir çalışmada da, yedi yıllık dönemde sepsis tanısı almış vakalar değerlendirilerek, yatan hastalar arasında sepsis insidansı % 0.42 ve mortalitesi % 45 bulunmuştur. Sepsis için primer odak hastaların %44,9'unda akciğer (pnömoni), %27,5'inde abdomen (intraabdominal cerrahi ve peritonit), %13'ünde üriner sistem olduğu görüldü. Ancak diğer çalışmaların aksine sepsis etkeni olarak gram negatif (% 65,9) bakterilere, gram pozitif bakterilerden (% 34,1) daha fazla bulunduğunu bildirdiler (42).

Sepsis ileri yaşlarda, özellikle 60 yaşın üzerinde daha sık görülmektedir. Çünkü malignite, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), kronik böbrek yetmezliği, siroz ve diyabet gibi eşlik eden hastalıklar sepsis insidansını artırır ve özellikle bu yaş grubunda sık görülürler. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülür. Bu farkın sebebi tam bilinmese de erkeklerin daha fazla travmaya maruz kalmaları ve daha fazla ameliyat geçirmelerinin bunu yaratabileceği düşünülmektedir. Sepsis hastalarında mortalite riski de hastalığın şiddeti, yaş ve altta yatan hastalıklar gibi farklı faktörlerden etkilenmektedir (2,6).

### 2.1.3. Patofizyoloji

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı, zarar veya hasar verici yanıtı sonucu meydana gelen kompleks, klinik sendrom olarak tanımlanır. Konak normalde immün sistemiyle patojen mikroorganizmaya karşı savunma yapar. Patojenle karşılaşınca konağın doğal immün sisteminde buna yanıt olarak endojen mediatörler salgılar. Normal şartlarda bu moleküller organizmayı koruyucu iken, sepsiste organizmaya zarar verir (43,44).

Konağın patojen mikroorganizmaya cevapları doğal ve adaptif (kazanılmış) immün sistem cevapları olarak sınıflandırılabilir (43,45). Doğal immünite antijene özgü T ve B hücre yanıtlarını içeren adaptif immün yanıt başlamadan önce patojen ile karşılaştığında hemen aktive olarak mikroorganizmaların çoğalma ve yayılmasını önlemeye çalışır (45). Doğal bağışıklık sistemi monositler, makrofajlar, nötrofiller, dentritik hücreler, doğal öldürücü hücreler (natural killer-NK), kompleman, akut faz proteinleri ve sitokinlerden oluşur (43,45).

Konak patojene doğal immün yanıtı mikroorganizmaların özel yapılarını tanıyan kalıp tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors; PRR'ler) aracılığıyla başlatılır. PRR'ler yapısal olarak farklı proteinlerdir ve birkaç reseptör ailesini oluştururlar. Yanıtın başlaması sürecine PRR'lerin üç ailesi katılır: 'toll' benzeri reseptörler (toll-like receptors-TLR'ler), nükleotit oligomerizasyon bölgesindeki (nucleotide oligomerization domain-NOD) lösinden zengin tekrarlayan proteinler ve retinoik asit indüklenebilir geni I (RIG-I) benzeri helikazlar (46).

Sepsis ile ilişkili en önemli PPR ailesi; TLR'lerdir. On üç farklı reseptöre sahip olan TLR'ler, bakterilerden mantarlara, protozoonlara ve virüslere kadar değişik organizmaları fark edebilirler ve insanlardaki doğal immün yanıtta önemli bir rol oynarlar. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, virüsler ve mantarlar, benzersiz hücre duvarı moleküllerine sahiptirler; bunlar, patojen ile ilişkili moleküler kalıplar (pathogen associated molecular patterns-PAMP'ler) veya "mikroplarla ilişkili moleküler kalıplar" olarak adlandırılırlar. Bu moleküler paternler gram negatif bakterilerde lipopolisakkarid (endotoksin), gram pozitif bakterilerde peptidoglikan, lipoteikoik asit, maya hücrelerinde mannanlardır. Bu moleküller, patojen olan ve olmayan ve komensal bakteriler için ortaktır. PAMP'ler, bağışık sistem hücrelerinin yüzeyindeki TLR'ler olan PRR'lere bağlanırlar. Ancak sitoplazmik PRR'lerin, sitozollere invazyon yapmış patojenleri saptadıkları belirlenmiştir.

immün sistem hücreleri dışında epitel, endotel, kalp kası ve yağ hücresi gibi çeşitli hücrelerin de patojenleri TLR'ler ile tanıdığı gösterilmiştir (45,46).

Gram negatif basillerin lipopolisakkaridi, lipopolisakkarit bağlayıcı protein olan CD14 kompleksine bağlanır. Gram pozitif bakterilerin peptidoglikanı ve gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridi sırasıyla TLR-2 ve TLR-4'e bağlanırlar. TLR'lere bağlanma, hücre içindeki, sitozolik nükleer faktör-  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonuna yol açan sinyal iletim yollarını aktive eder. Aktive NF- $\kappa$ B sitoplazmadan nükleusa giderek sitokinlerin transkripsiyonu başlatan bölgelere bağlanır, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu artırır. TLR'lerin negatif yönde düzenlendiği ve TLR ile indüklenen programlı hücre ölümünün gerçekleştiği de saptanmıştır (45,46).

TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur, adaptif immün cevabı aktive ederler ancak konakta direkt ve indirekt hasara da neden olurlar İkinci sıra sitokinlerin, lipid mediatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. Proinflamatuvar sitokinler nötrofiller ve endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin de ekspresyonunu artırır. Sitokinler nötrofilleri, monositleri, makrofajları ve trombositleri endotel hücrelerine bağlanmak üzere aktive eder. Bu efektör hücrelerden salınan proteazlar, oksidanlar, prostaglandinler ve lökotrienler gibi mediatörler endotel hücrelerinde hasara yol açarak vasküler permeabiliteyi artırır, proteinden zengin ödem sıvısının akciğerler ve diğer dokularda toplanmasına neden olur. Sağlam endotel yüzeyinin sağladığı prokoagülan-antikoagülan dengesini bozular. Sitokinler de koagülasyonu aktive eder. Sepsiste aktive endotel hücreleri potent bir vazodilatör olan nitrik oksit sentezler. Nitrik oksit septik şokta anahtar bir mediatör olarak rol oynar. IL-10 antiinflamatuvar sitokinler için prototiptir, makrofajları inaktive eder, diğer antiinflamatuvar etkileri de vardır (43,47,48).

TNF- $\alpha$  ve IL-1 septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. Bu nedenle Anti-TNF veya anti-IL-1 ajanları kullanılarak sepsiste mortalite önlenmeye çalışılmış, ancak sonuç alınamamıştır. Muhtemelen önleyememesinin en önemli nedeni TNF ve IL-1'in LPS' in ortaya çıkmasından sonra 30 ile 90 dakika içerisinde salınması ve genellikle hastaların septik sürecin ileri safhalarında gelmesidir. Sonuçta erken dönemde aktive olan bu sitokinlerin blokajı herhangi bir yarar sağlamamaktadır. "High Mobility Group B 1" (HMGB 1), makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e göre

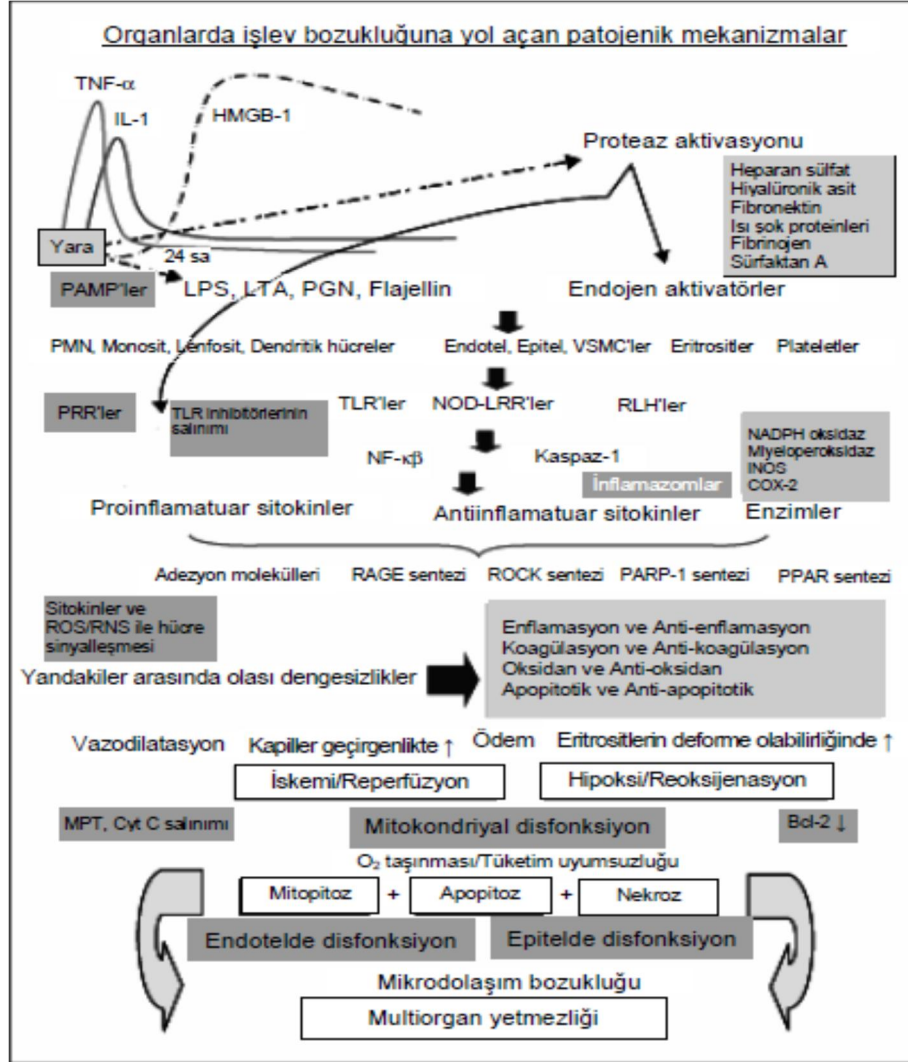
sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar. Bu yapının bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilebilmiştir (**Şekil 1. 46,47**).

Sepsisin tipik özelliği, alevlenen koagülasyon, zayıflayan antikoagülasyon ve fibrinin uzaklaştırılmasındaki azalmadır. Sistemik inflamasyonun ortaya çıkmasıyla interlökin-6 salınımı, doku faktörünün aktivasyonunu tetikler ve TNF- $\alpha$ , doğal antikoagülanları baskılar. Böylece, sepsiste koagülasyonun aktivasyonu doğrultusunda bir eğilim oluşur. Mikrodolaşımdaki trombozun oluşumundan bu bozukluklar sorumludur; böylece, mikro pıhtıların birikimi ve mikrodolaşımın engellenmesi, kan akımını azaltarak, dokuların hipoperfüzyonuna ve organlarda islev bozukluğuna katkıda bulunur. Sepsiste protein C tüketimi, inflamasyon ile koagülasyon birlikteliğinde önemli bir role sahip olabilir. Başlangıçtaki protein C düzeyleri, sepsisin akıbetini belirleyen bağımsız bir faktördür; ayrıca, sepsisin birinci gününde protein C düzeylerinde gözlenen değişiklik de, başlangıç düzeyleri ne olursa olsun, akıbetin tahmininde önem taşımaktadır. Bu nedenle sepsis tedavisinde aktive protein C replasmanının etkili olabileceği düşünülmektedir (**49**).

Sepsiste rol alan hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerinde etkilidir. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler ve tromboksan A2 (TXA2) endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca kompleman kaskadının aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirek yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Bunlar entotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca orada organ yetmezliği gelişir. Eğer birçok yerde endotel hasarı oluşur ise, bu çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim gelişir ve hasta ölür (**46,47**).

Deneysel ve insandaki sepsiste mikrovasküler kan akımında bozukluklar olduğu tanımlanmışsa da, ağır sepsiste görülen organ işlev bozukluklarının patogenezini bunların tek başına açıklaması pek olası görünmemektedir. Mitokondriyal düzeyde, oksijen kullanımında sepsis ile indüklenen anormallikler kavramı, sepsiste ve septik şokta, minimal hücre ölümüne yol açan işlevsel ve biyokimyasal bozukluklar ile birlikte, doku oksijen basıncında artış ve oksijen tüketiminde azalma olduğu şeklindeki bulgularla desteklenmektedir. Giderek sayıları artan kanıtlar, kilit mitokondriyal işlevlerdeki,

mitokondriyal permeabilite değişiklikleri gibi bozuklukların, septik organlardaki işlev bozukluğunda kritik bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. İnsanlarda, iskelet kasının mitokondriyal işlev bozukluğunun, sepsisin şiddeti ve kötü sonlanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.



COX-2, siklooksijenaz; Cyt C, sitokrom C salınımı; HMGB-1, yüksek mobilite gösteren grup bölgesi-1 (high mobility group box-1); IL-1, interlökin 1; iNOS, induklenebilir nitrik oksit sentaz; LPS, lipopolisakkarit; LTA, lipoteikoik asit; MPT, mitokondriyal geçirgenlik; NOD-LRR, nükleotit-oligomerizasyon bölgesinde lüsinden zengin tekrarlayan protein reseptörleri; PARP-1, poli(ADP riboz) polimeraz-1; PGN, peptidoglikan; PPAR, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör; PRR'ler, kalıp tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors); RAGE, ileri glikasyon son ürünleri için reseptör; RIG-I benzeri helikazlar, retinoik asit ile induklenebilir gen I (RIG-I)-benzeri helikazlar; ROCK, RhoA/Rho kinaz; ROS/RNS, reaktif oksijen ve nitrojen türleri; TLR'ler, 'toll' benzeri reseptörler; TNF-a, tümör nekroz faktörü-a; VSMC'ler, damarsal düz kas hücreleri (vascular smooth muscle cells).

#### 2.1.4. Klinik

Sepsiste görülebilen klinik bulgu ve belirtiler çok fazladır (**Tablo 2**). Sepsisli hastalarda genellikle ateş vardır ve beraberinde titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülür. Hipotermi genellikle, ileri yaşlarda ve/veya kronik altta yatan hastalığı (özellikle böbrek veya karaciğer yetmezliği) olanlarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Sistemik enfeksiyöz olayın erken bulgularından biri de takipnedir. Nedeni akciğerlerin ensık rastlanan enfeksiyon odaklarından birisi olması ve metabolik asidozun kompanzasyon mekanizmasıdır. Taşikardi sepsiste çok siktir ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu, volüm eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için bir kompanzasyon mekanizmasıdır. Sepsiste tipik olarak hipotansiyon ve oligüri görülür. Birçok hastada hipotansiyon başlangıçta intravenöz sıvı tedavisine yanıt verir. Eğer düzelmezse hipotansiyon, taşikardi ve vazodilatasyon (sıcak şok) ilerler ve derin solukluk, vazokonstriksiyon, organ perfüzyon bozuklukları belirtileri (**Tablo 1**) ve anüri (soğuk şok) gelişir (**50,51**).

Sepsiste herhangi bir enfeksiyon ajanıyla deri bulguları gelişebilir. Ve bazen erken bulgu olabilir. Stafilokoklar ve streptokoklar selülitte ve pirojenik veya eritrojenik toksinlerin etkilerine bağlı olarak yaygın eritrodermaya neden olabilirler. Gram negatif bakteriyel sepsislerde (En sık pseudomonas aeruginosa ile) ektima gangrenozuma neden olabilir. Neisseria meningitidis sepsisinde sıklıkla peteşiyel veya hemorajik deri lezyonları olabilir ve hızla şok gelişir (**50**).

#### 2.2. Ağır Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi

Şiddetli sepsis ve septik şok heryıl dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen ve enaz dörtte birinin ölümüne neden olan önemli sağlık problemleridir. Çoklu travma, akut miyokard enfarktüsü ve inme gibi ağır sepsisin de geliştiği başlangıç saatlerinde hızlı ve uygun tedavi etkili sonuçlar verir. Bu nedenle 2004 yılında 11 organizasyonu temsil eden sepsis ve enfeksiyon tanı ve yönetiminde uzman uluslar arası bir grup, **ESICM** (European Society of Intensive Core Medicine), **SCCM** (the Society of Critical Care Medicine) ve

*ISF* (the Interneational Sepsis Forum) tarafından oluşturulan *SSC* (Surviving Sepsis Campaign-Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası) adı altında bir araya gelerek hasta başında çalışan klinisyenlerin ağır sepsis ve septik şokun sonuçlarını düzeltmesi için kılavuz hazırlayarak yayınlamışlardır. 2008 yılında bu klavuz tekrar *SSC* tarafından gözden geçirilerek, bazı düzeltmelerle tekrar yayınlanmıştır. Bu klavuzda öneriler **GRADE** (*Grades of Recommendation, Assesment, Development and Evaluation*) sistemiyle sınıflanmıştır. *GRADE* sistemine göre öneriler önce klinik önemine göre **1 (Güçlü) ve 2 (Zayıf)** olarak sonra kanıt kalitesine ( yapılan çalışma sonuçlarına) göre yüksek (**Grade A**), orta (**Grade B**), düşük (**Grade C**), çok düşük (**Grade D**) olarak sınıflanır (**10**).

Klavuzda öneriler Ağır Sepsisin Yönetimi ve Ağır Sepsiste Destek Tedavisi olmak üzere iki başlık altında toplanmış ve her öneri devamında destekleyen kanıt sınıfı parantez içinde gösterilmiştir.

#### **A) Ağır Sepsisin Yönetimi;**

##### **a) Başlangıç resüstasyonu (İlk 6 saat):**

Hipotansiyon veya serum laktat > 4mmol/L olan hastalarda derhal resüsitasyona başlanmalı, YB'a yatış için gecikilmemeli. (**1C**)

##### *Resüsitasyon hedefleri (1C);*

- Santral venöz basınç 8-12 mmHg
- Ortalama arteriyel basınç  $\geq 65$  mmHg
- İdrar çıkışı  $\geq 0.5$  ml/kg/saat
- Santral venöz (SVC) oksijen saturasyonu  $\geq 70\%$  veya miks venöz  $\geq 65\%$

##### *Venöz oksijen saturasyon hedefine ulaşılamaz ise (2C);*

- Daha fazla sıvı
- Hematokrit  $\geq 30\%$  olacak şekilde ES transfüzyonu ve/veya
- Dobutamin infüzyonu (maksimum 20 $\mu$ g/kg/dk)

##### **b) Tanı :**

Antimikrobial tedaviden önce uygun kültürler alınmalı (**1C**)

- En az iki kan kültürü
- En az biri perkütan
- 48 saatten fazla kalan her vasküler cihazdan kültür
- Diğer bölgelerden kliniğe göre kültür

Enfeksiyon odağı ve muhtemel organizmayı belirlemek için derhal görüntüleme işlemleri yapılmalı **(1C)**

**c) Antibiyotik tedavisi;**

Ciddi sepsis (1D) veya Septik şok **(1B)** tanısı konduktan sonra en kısa sürede, bir saati geçmeden IV antibiyotik tedavisi başlanmalı

Geniş spektrum; bakteriyel/fungal beklenen patojenlere karşı etkili ve muhtemel enfeksiyon kaynağına iyi penetre olabilen bir veya daha fazla içermeli **(1B)**

Etkinlik, direnç gelişimini önleme, toksisiteden kaçınmak ve maliyeti azaltmak için antibiyotik rejimi günlük değerlendirilmeli **(1C)**

Pseudomonas enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi düşün **(2D)**

Nötropenik hastalarda kombinasyon ampirik tedavi düşün **(2D)**

Kombinasyon tedavisi  $\leq 3-5$  gün olmalı ve takip edilen hassasiyete göre yeniden değerlendirilmeli **(2D)**

Tedavi süresi tipik olarak 7-10 gün olmalı. Cevap yavaşsa, enfeksiyon odağı drene edilemiyorsa veya immunolojik eksiklik durumunda daha uzun **(1D)**

Eğer nedenin nonenfeksiyöz olduğu saptanırsa antibiyotik tedavisini durdur **(1D)**

**d) Kaynağın tespiti ve kontrolü;**

Enfeksiyon odağının spesifik anatomik yeri mümkün olan en hızlı şekilde **(1C)** ve görüldükten sonraki ilk 6 saat içinde belirlenmeli **(1D)**

Kaynak kontrol önlemleri (abse drenajı,doku debrütmanı, vb.) için enfeksiyon odağı açısından hasta düzenli olarak değerlendirilmeli **(1C)**

Başarılı ilk resüsitasyon sonrası en kısa sürede kaynak kontrol önlemleri yerine getirilmeli **(1C)**

Maksimum etkinlik ve minimal fizyolojik bozulma için uygun kaynak kontrol yöntemini belirlenmeli **(1D)**

Eğer potansiyel olarak enfekte ise intravasküler kataterler çıkartılmalı **(1C)**

**e) Sıvı tedavisi;**

Sıvı resüsitasyonunda kolloidler veya kristaloidler kullanılmalı **(1B)**

Hedef CVP  $\geq 8$  mmHg ( $\geq 12$  mmHg mekanik ventilasyondaki hastalarda) **(1C)**

Hemodinamisi bozuk olan hastalarda 30 dakika içinde 1000 ml kristaloid veya 300-500 ml kolloid ver. Sepsisle ilişkili doku hipoperfüzyonu varlığında daha hızlı ve daha büyük hacimler gerekli olabilir **(1D)**



Hemodinamik iyileşme olmaksızın kardiyak dolma basıncında artış olursa sıvı verme hızı azaltılabilir (1D)

**f) Vazoressörler;**

MAP  $\geq$  65 mmHg sağlanmalı (1C)

Norepinefrin ve dopamin ilk seçenek vazopressörlerdir (1C)

Epinefrin, fenilefrin veya vazopressin septik şokta ilk olarak tercih edilmemelidir (2C)

Kan basıncı norepinefrin veya dopamine iyi cevap vermiyorsa ilk olarak epinefrin kullanılmalı (2B)

Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmamalı (1A)

Vazopressör gereken hastalara mümkün olan en kısa zamanda intraarteryel kateter yerleştir (1D)

**g) İnotropik tedavi;**

Düşük kardiyak output ve artmış dolma basıncı gözlenen kardiyak disfonksiyonlu hastalarda dobutamin kullanılmalı (1C)

Kardiyak indeksi önceden belirlenmiş normal seviyelerin üstünde artırma gibi bir strateji önerilmemektedir (1B)

**h) Steroidler;**

Yeterli sıvı tedavisi ve vazopressöre iyi cevap vermeyen hipotansiyonlu yetişkin septik şoklu hastalarda IV hidrokortizon verilebilir (2C)

ACTH stimülasyon testi önerilmemektedir (2B)

Hidrokortizon deksametazona tercih edilmelidir (2B)

Hidrokortizon dozu günlük 300 mg'ı geçmemeli (1A)

Hidrokortizona alternatif mineralokortikoid etkinliği olmayan bir ajan kullanılıyorsa Fludrokortizon (50 µg/gün) verilebilir (2C)

Vazopressör ihtiyacı ortadan kalkan hastalarda steroid tedavisi kesilebilir (2D)

Şok tablosu yok iken sepsisi tedavi etmek için kortikosteroid kullanılmamalı (1D)

**i) Aktive protein-C (APC);**

Kanama riskiyle bağlantılı mutlak kontrendikasyonu veya rhAPC'nin potansiyel faydasından ağır basan göreceli kontrendikasyonu yoksa, yüksek ölüm riski olan (APACHE  $\geq$  25 veya multiple organ yetmezliği) sepsise bağlı organ disfonksiyonu olan hastalarda rhAPC kullanılabilir (2B postop hastalar için 2C).

Ciddi sepsis ve düşük ölüm riski (APACHE < 20 veya bir organ disfonksiyonu) olan erişkin hastalarda rhAPC verilmemeli **(1A)**.

## **B) Ağır Sepsiste Destek Tedavileri:**

### **1. Kan ürünlerinin verilmesi;**

Eritrosit süspansiyonu hemoglobin değeri 7 g/dl altına düştüğünde hedef 7-9 g/dl olmak üzere verilmeli **(1B)** Özel durumlarda (myokard iskemisi, ciddi hipoksemi, akut hemoraji, siyanotik kalp hastalığı, laktik asidoz gibi) daha yüksek hedefler seçilebilir.

Sepsis ile ilişkili aneminin tedavisinde eritropoetin önerilmemektedir **(1B)**

Kanama veya planlı invaziv girişimler dışında laboratuvar anormalliğini düzeltmek için rutin taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir **(2D)**

Antitrombin kullanılmamalı **(1B)**

Şu durumlarda trombosit verilmeli **(2D)**

- Kanama durumuna bakmaksızın sayı < 5.000/mm<sup>3</sup>
- Sayı 5.000 -30.000/mm<sup>3</sup> ve ciddi kanam riski varsa
- Cerrahi veya invaziv işlemler için sayı >50.000/mm<sup>3</sup> olmalı

### **2. Sepsisin neden olduğu ALI / ARDS' de mekanik ventilasyon;**

ALI/ARDS'li hastalarda V<sub>T</sub> (Tidal volüm) hedefi 6 ml/kg olmalı **(1B)**

Başlangıç plato basıncı üst limiti ≤ 30 cmH<sub>2</sub>O olmalı **(1C)**

Plato basıncı (P<sub>Plato</sub>) ve tidal hacimi kısıtlamak için gerektiğinde PaCO<sub>2</sub>'nin normalin üzerine çıkmasına izin verilebilir **(1C)**

Ekspirasyon sonunda akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP (pozitif ekspiratuvar son basınç) kullanılmalı **(1C)**

Potansiyel olarak zarar verebilecek seviyede FiO<sub>2</sub> ya da plato basıncı gerektiren hastalarda pozisyon değiştirilmesi yüksek risk taşıyorsa, prone pozisyon düşünülmeli **(2C)**

Kontrendikasyon olmadığı sürece mekanik ventilatördeki hastalar yarı oturur pozisyonda (yatağın başı 45° ye yükseltilmeli) tutulmalı **(1B)**, 30° ile 45° arası da tutulabilir. **(2C)**

Hafif-orta derecede hipoksemik hastalarda invaziv olmayan ventilasyon kullanılabilir **(2B)**

Mekanik ventilatörden ayırma protokolü kullanılmalı ve mekanik ventilatörden ayırmayı değerlendirmek için düzenli spontan solunum denemesi kullanılmalı **(1A)**

Düzenli spontan solunum denemesi düşük düzeyde basınç desteği ve 5 cm H<sub>2</sub>O devamlı havayolu basıncını veya bir T-parçasını içermeli

Düzenli spontan solunum denemesinden önce hasta;

- Uyanık olmalı
- Vazopressör ihtiyacı olmadan hemodinamik olarak stabil olmalı
- Yeni tehlikeli durum olmamalı
- Düşük ventilatör ve end-ekspiratuvar basınç gerekmeli
- Gereken FiO<sub>2</sub>, yüz maskesi veya nazal kanülle güvenli verilebilecek düzeyde olmalı

ALI/ARDS' li hastalarda rutin monitorizasyon için pulmoner arter kateteri kullanılmamalı (**1A**)

Doku hipoperfüzyon bulguları olmayan ALI'lı hastalarda konservatif sıvı stratejisi kullanılmalı (**1C**)

### **3. Sepsiste sedasyon, analjezi ve nöromusküler blok;**

Mekanik ventilasyondaki kritik hastalar için bir sedasyon hedefi ile sedasyon protokolü uygulanmalı (**1B**)

Belirlenen son noktaya kadar (sedasyon skalalarında) aralıklı bolus veya devamlı infüzyonla sedasyon uygulanmalı, günlük ara vererek veya hafifleterek uyanma sağlanmalı. Gerekirse tekrar doz ayarlanmalı (**1B**).

Mümkünse nöromusküler blokörlerden kaçınılmalı (**1B**) Eğer sürekli infüzyonla nöromusküler blokör kullanılacaksa TOF'la (Train of four) bloğun derinliğini takip edilmeli (**1B**)

### **4. Glukoz kontrolü;**

Ciddi sepsisli hastanın yoğun bakımda ilk stabilizasyonundan sonra hiperglisemiyi kontrol için intravenöz insülin kullanılmalı (**1B**)

Hedef kan şekeri <150 mg/dl (8,3 mmol/L) (**2C**)

İntravenöz insülin alan hastaya glukozlu kalori kaynağı verilmeli ve kan şekeri stabil olana kadar her 1-2 saatte bir daha sonra 4 saatte bir KŞ kontrol edilmeli (**1C**)

Yatak başı ölçümlerde düşük glukoz ölçümlerini dikkatli değerlendirmek gerekir (**1B**)

### **5. Renal replasman;**

Akut böbrek yetersizliğinde, hemodinamik instabilite yoksa devamlı venövenöz hemodiyafiltrasyon ve intermittent hemodiyaliz eşit etkinlikte kabul edilmektedir **(2B)**

Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda CVVH sıvı dengesinin sağlanmasında avantaj sağlar **(2D)**

### **6. Bikarbonat tedavisi;**

pH 7.15'in üzerinde hipoperfüzyona bağlı laktik asidozun tedavisinde hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak amacıyla bikarbonat tedavisi önerilmemektedir **(1B)**

### **7. Derin ven trombozu profilaksisi;**

Ciddi sepsis hastaları düşük doz konvansiyonel heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile DVT profilaksisi almalıdır **(1A)**

Heparin için kontrendikasyonu olan hastalarda dereceli basınç çorapları veya aralıklı basınç cihazı gibi mekanik profilaktik araçlar kullanılmalıdır **(1A)**

Ciddi sepsis ve derin ven trombozu hikayesi olan yüksek riskli hastalarda farmakolojik ve mekanik kombinasyon tedavisi önerilmekte **(2C)**

Yüksek riskli hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin, klasik heparine tercih edilmelidir **(2C)**

### **8. Stres ülseri profilaksisi;**

Ciddi sepsisli tüm hastalara H<sub>2</sub> reseptör blokeri **(1A)** veya proton pompa inhibitörü **(1B)** ile profilaksi sağlanmalı

### **9. Destek konusunda sınırlamaların göz önünde bulundurulması;**

Daha sonraki bakım planlarını hastalar ve aileleriyle görüşünüz. Olası sonuçları ayrıntılarıyla tanımlayıp, gerçekçi beklentiler oluşturunuz **(1D) (10)**.

## **2.3. Sepsiste Kullanılan Vazopressör Ajanlar**

### **Dopamin:**

Septik şokta seçilecek ilk vazopressör olarak seçilebileceği önerilmektedir. 5µg/kg/dk'nın altındaki dozlarda dopaminerjik reseptörler (DA<sub>1</sub>,DA<sub>2</sub>) aracılığı ile renal, mezenterik ve koroner damarlarda vazodilatasyona neden olur **(52)**. 5-10 µg/kg/dk'lık dozlarda β<sub>1</sub> adrenerjik etkisi ön plana çıkarak kardiyak kontraktilite ve kalp hızında artışa

neden olur. 10 µg/kg/dk'nın üzerindeki dozlarda  $\alpha_1$  adrenerjik etki ile arteriyel vazokonstriksiyona ve kan basıncında artışa neden olur. Dopamin ortalama arteriyel basıncı ve kardiyak outputu, atım hacmi ve kalp hızını artırarak, artırır. Özellikle sistolik fonksiyonu sınırda olan hastalarda yararlı olabilir. Taşikardi ve aritmiler istenmeyen etkileridir (53,54).

#### **Norepinefrin:**

Norepinefrin hem  $\alpha$  hem de  $\beta$  adrenerjik etkiye sahiptir. Düşük dozlarda beta adrenerjik etki ile kan basıncı ve atım hacmini artırır. Daha yüksek dozlarda primer olarak alfa adrenerjik etki ile sistemik vasküler direnci artırarak kan basıncını artırır. Norepinefrin kalp debisinde %10-20 ve atım hacminde %10-15 artış sağlar (55). Norepinefrin septik şoka bağlı hipotansiyonun tedavisinde dopaminden daha etkilidir. Bazı çalışmalarda sıvı tedavisi ve dopamin infüzyonu sonrası hipotansiyonu devam eden hastalarda norepinefrinin ortalama arteriyel basıncı artırdığı gösterilmiştir (56). İnfüzyon dozları 0,05 µg/kg/dk'dan başlar ve 3,3 µg/kg/dk'ya kadar çıkılabilir.

#### **Dobutamin:**

Dobutamin,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  adrenerjik etkilere sahip sentetik bir katekolamindir. Dopamine göre daha az yan etkileri vardır. 5-15 µg/kg/dk dozunda infüzyon ile verilebilir. Etkisi 1-2 dakika içinde başlar ve en yüksek etkiye 10 dk sonra ulaşılır. Bununla birlikte, dobutamin, uzun süreli infüzyon için miyokardiyal norepinefrin depolarını tüketen dopaminden daha iyi bir seçenektir. Kalp debisini artırması nedeniyle, dobutamin uygulaması ile idrar çıkışında artış sağlanabilir (57).

#### **Epinefrin:**

Epinefrin, sıvı tedavisine ve diğer vazopressörlerin infüzyonuna yanıt vermeyen hastalarda ortalama arteriyel kan basıncını artırır. Oksijen alımını artırırken, tüketimini de yükseltir (58). Splanknik kan akımındaki olumsuz etkileri nedeniyle sepsiste çok tercih edilmez (59).

#### **Vazopressin:**

Vazopressin, komplike kardiyovasküler etkileri olan ve V1 reseptörlerini etkileyen kuvvetli vazokonstriktör bir hormon olup, invitro belirgin vazopressör etki gösterir. İn vivo etkisi dolaşımdaki endojen vazopressinin barorefleksi potansiyasyonu ve sempatik efferentlerin inhibisyonuyla ortaya çıkar. Septik şokta yüksek doz vazopressör ajan kullanıldığı halde yanıt alınamayan hastalarda vazopressin norepinefrine ek olarak

kullanılabilir. Fizyolojik dozu (0.01-0.04 U/dk) olup; yüksek dozları ciddi ve zararlı vazokonstriksiyona neden olur (60).

#### 2.4. Kortikosteroidler

Adrenal bez böbreğin üstündedir. Korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşur. Medulla sempatik sisteme aittir ve epinefrin (%80), norepinefrin (%16) ve dopamin (%4) yapar. Korteks ise üç bölgeye ayrılır ve her birinden farklı hormonlar salgılanır.

- Zona glomerulosa; Mineralokortikoidler (aldestron ve kortikosteron)
- Zona retikularis: Zayıf androjenler
- Zona fasikülata: Glukokortikoidler (kortizol ve kortizon)

Başlıca glukokortikoid olan kortizolün % 95'i albümin ve kortizol bağlayıcı globuline bağlı olarak bulunur. Toplam kortizolün yalnızca % 5-10'u serbest haldedir ve sadece serbest kortizol glukokortikoid reseptör- $\alpha$ ' ya bağlanarak hücre içine girer ve sonrada nükleusdaki glukokortikoid reseptör- $\beta$ 'ya bağlanarak kompleks oluştur ve etkilerini gösterir. Kortizol, karaciğer ve böbrekte bulunan 11  $\beta$  hidrosisteroid deshidrogenaz enzimiyle inaktif hali olan kortizona dönüşür.

Kortizol sekresyonu da santral sinir sistemi yoluyla hipotalamo-hipofizer-adrenal aks (HHA) ile düzenlenmektedir. Hipotalamustan kortikotropin salıcı hormon (CRH) hipotalamusla arasındaki venöz sisteme verilir. CRH'da hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını sağlar. ACTH adrenal bezi uyararak, kortizol, zayıf androjenler ve mineralokortikoidlerin üretim ve salınımını artırır. Son olarak kortizolde CRH ve ACTH' ın üretimini negatif geri dönüşümle azaltmaya çalışır. Normal şartlar altında glukokortikoid üretiminin günlük ritmi vardır (sabah 6-8 arasında en yüksek düzeyde) ve norepinefrin, serotonin, vazoaktif intestinal peptid ve opioidler gibi etkileyen birçok faktör vardır.

Glukokortikoidler glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi uyarır. Glukoneogenezde rol alan hormonları açığa çıkarır, periferik insülin direnci ile glukozun hücrelerden geri alımını inhibe eder. Bu etkiler sonucu olarak da kan şekeri artar. Glukokortikoidler lipolizis ve proteanolizisi de artırır, aminoasidleri glukogenez için kullanır.

Glukokortikoidler immün cevap üzerine de etkilidir. Nötrofilleri, kemik iliğinde salınımı, nötrofil migrasyonunu ve apoptozisini engelleyerek artırır. Tersine bazofil ve eozinofillerin apoptozisini artırır. Sitokinler, prostoglandinler, lökotrienler, proteolizis enzimleri, serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksid gibi birçok inflamatuvar mediatörün sentezini baskırlar.

Glukokortikoidler, kardiyak ve damar düz kaslarını da vasküler tonusu, endotel bütünlüğünü, kapiller permeabiliteyi ve miyokardiyal inotropik aktiviteyi sağlayarak etkilerler. Ayrıca norepinefrin ve anjiyotensin II ile sinerjik etki gösterirler (61).

#### 2.4.1. Sepsiste Kortikosteroid Kullanımı

Septik şok bütün gelişmelere rağmen dünya genelinde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Bu nedenle hakkında çalışmalar devam etmektedir ve hastalığın patafizyolojisi anlaşıldıkça, sağ kalımı artırmak için değişik ilaçlar denenmektedir (11).

Bu ilaçların başında steroidler gelir. 1950'lerden başlayarak sepsis hastalarının tedavisinde steroidler kullanılmıştır (12,13).

Kortizol vücuttaki tüm hücrelerin normal fonksiyonları için ihtiyaç duydukları temel hormondur. Kortizol; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması, immün fonksiyonlar, katekolamin sentezi, adrenerjik reseptör sentezi ve faaliyeti, vasküler tonusun korunması gibi fonksiyonlar için gerekmektedir. Sepsiste, enfeksiyonla birlikte salgılanan sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ve inflamasyonla beyin arasındaki bağlantıyla nöral yolu kullanarak HHA aksı aktive eder ve kortizol düzeyi artar veya kortizol bağlayıcı protein üretimini azaltarak serbest kortizolün artmasını sağlar. Bu aktivasyon kritik hastalıklara yanıt verilmesinde temel unsurdur ve en uygun iyileşme için gereklidir (14,15).

1980'lerin ortalarına kadar anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanmak için septik hastaların tedavisinde yüksek doz (Metilprednizolon 30 mg/kg veya deksmetazon 3-6 mg/kg 2-4 gün) glukokortikoidler kullanılmıştır. Başlangıçta yayınlanan birkaç çalışma mortaliteyi azalttığı, hastaların septik şoktan çıkış süresini kısalttığını göstermiştir. Ancak daha sonra yapılan geniş, prospektif, randomize çalışmalar da mortaliteyi azaltmadığı rapor edilmiştir. Yapılan meta-analizlerde de yüksek doz steroid kullanımının etkin olmadığı veya mortalite ve morbiditeyi artıran komplikasyonları olduğu sonucu çıkarılmıştır. Bu yayınlar yüksek doz kortikosteroid kullanımının sekonder enfeksiyon, renal yetmezlik,

hepatik disfonksiyon ve mortalite riskini artırdığını göstermiş ve septik şokta olan hastalara tedavi de yüksek doz steroid verilmesi bırakılmıştır (12,16-18).

Bununla beraber, septik şokun rölatif adrenal yetmezlik veya sistemik inflamasyona bağlı glukokortikoid reseptör direnciyle ilişkili olduğunu bildiren yayınlarla birlikte (19,20) 1990' ların ortasından itibaren düşük doz kortikosteroid ( Hidrokortizon < 300 mg veya eşdeğeri) ile replasman tedavisine ilgi yeniden başlamıştır (12,16,18). Rölatif adrenal yetmezliğin anlaşılması için çeşitli tanımlar ve adrenal fonksiyon testleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda 250 µg adrenokortikotropik hormon (ACTH) verildikten sonra kortizol düzeyinde 9 µg/dl' nin üzerinde artışın adrenal cevabın uygun olduğu ve altındaki artışın ise rölatif adrenal yetmezliği (Cevap yok) gösterdiği bulundu (ACTH stimülasyon testi). Septik şoktaki birçok hasta da katekolaminlere vasopressör duyarlılığının düşük olduğu ve ACTH stimülasyon testine uygun cevabın olmadığı gösterildi (17,19).

Septik şokta düşük doz kortikosteroid replasmanı ile yapılan çalışmalarda, steroid tedavisinin hemodinamik parametrelerde düzelme sağladığı (11,17,21,22), mortalite hızını azalttığı (21,23), septik şoktan çıkan hastaların oranını artırdığı ve çıkış süresini kısalttığı (21,23) veya vasopressör ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (21,22,24,25). Bazı çalışmalarda organ sistem yetersizliklerinde azalma, SOFA skorlarında düşme görülmüştür(21,25). Steroid replasmanı ile ilgili çalışmaları içeren geniş bir meta-analizde düşük doz steroid tedavisinin mortalite ve sistemik hemodinamik parametreler üzerine olumlu etkilerinin yanında, yüksek doz steroid tedavisinin tersine süperenfeksiyon, gastrointestinal kanama veya hiperglisemi gibi komplikasyonların riskinde anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (18).

*Annane ve arkadaşları* tarafından düşük doz steroid tedavisinin etkisini değerlendirmek için 2002 yılında yapılan, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift-kör geniş çalışmada, hastalar ACTH stimülasyon testine cevabına göre de iki gruba ayrılmış ve steroid replasmanının ACTH stimülasyon testine cevabı olmayanlarda (rölatif adrenal yetmezlikteki), stimülasyon testine cevabı olanlara göre anlamlı olarak, mortalite hızını düşürdüğü, septik şoktan çıkan hasta oranını artırdığı ve çıkış süresini kısalttığı bildirildi (21). 2004 yılında yayımlanan *Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası* (SSC) şiddetli sepsis ve septik şok yönetim klavuzu, özellikle *Annane ve arkadaşları* tarafından yapılan çalışmaya dayanarak, düşük doz kortikosteroid tedavisinin ACTH stimülasyon testiyle kortizol düzeyinde  $\leq 9$  µg/dl artış olan septik şoktaki hastalara verilmesini önermişti (26). 2008



yılında benzer kriterlerle yapılan CORTICUS çalışmasında ise ACTH stimülasyon testine cevaplı ve cevapsız hastalarda, anlamlı bir fark görülmedi ancak septik şoktan çıkış süresi steroid tedavisi alanlarda almayanlara göre daha kısaydı (24). 2008 yılında yayınlanan yeni SSC Klavuzunda da, yeterli sıvı resüstasyonu ve vasopressör tedavisine rağmen kan basıncında artışın yeterli olmadığı septik şoktaki hastalarda, ACTH stimülasyon testine bakılmaksızın intravenöz hidrokortizon tedavisinin günlük 300 mg'ı geçmeyecek şekilde verilmesi önerilmiştir. Çünkü, genellikle kullanılan kortizol ölçüm yöntemi olan radyoimmünoassay (RIA) total kortizolü ölçer. Serbest ve total kortizol arasındaki ilişki serum protein konsantrasyonu ile değişir. Bu yöntem bir referans metotla karşılaştırıldığı zaman (mass spektrometry) gerçek kortizol seviyesinin çok üstünde veya altında sonuç verebilir. Bu da hastaların cevaplı veya cevapsız olarak ayrılmasını etkiler (10).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı kapsamında klinik retrospektif (geriye dönük) bir çalışma olarak planlandı. Etik kurul onayı alındıktan sonra (29.06.2009 tarih, 14 sayı) Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi' ne Nisan 2007- Ocak 2009 tarihleri arasında (18 Ay) kabul edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Düzey 3 yoğun bakım ünitesi olan ve yoğun bakımın uluslar arası kabul edilmiş monitorizasyon, izlem, kayıt, tetkik ve tedavi standartları uygulanan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi' nde, kliniğin kendi arşivi taranarak aşağıdaki kriterlere uyan hastalar belirlendi.

#### ***Çalışmaya kabul kriterleri;***

- Septik şok tanısı almış olmak.\*
- Sıvı ve vazopressör tedavisi almış olmak.\*\*
- Tedaviye rağmen hipotansiyonun 1 saatten uzun sürmüş olması.
- Düşük doz steroid tedavisi\*\*\* almış veya hiç steroid tedavisi almamış olmak.

#### ***Hariç bırakılma kriterleri;***

- Yoğun bakım ünitesine kabul edildiğinde 16 yaşında veya daha küçük olmak.
- Septik şoktan başka bir nedenle steroid almış olmak.
- Hidrokortizon ve fludrokortizon dışında (metilprednizolon, deksmetazon) steroid tedavisi almış olmak.
- Düşük doz steroid tedavisini 24 saatten kısa süreli almış olmak.
- 48 saatten kısa süre vazopressör desteğine ihtiyaç duymuş olmak.

---

\* Septik şok; sepsise sekonder, yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen hipotansiyon olması.

\*\* Yeterli sıvı replasmanına ek olarak 5 µg/kg' ın üzerinde dopamin,adrenalin veya noradrenalin tedavisi almış olmak.

\*\*\* Düşük doz steroid tedavisi olarak intravenöz 200 mg / gün 6 saatlik infüzyonla hidrokortizon tek başına veya oral 50 µg/gün fludrokortizon ile birlikte, 7 gün süresince veya septik şok düzelineye kadar uygulanmaktadır.

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar sonra, steroid tedavisi alıp almadıklarına göre iki gruba ayrıldı.

**Grup I :** Düşük doz steroid tedavisi alan hastalar

**Grup II:** Steroid tedavisi almayan hastalar.

Çalışmaya alınan bütün hastaların verileri mortalite gerçekleşinceye veya hasta yoğun bakım ünitesinden çıkıncaya kadar incelendi. Bu hastaların dosyalarından alınan;

- Demografik veriler; Cinsiyeti, yaşı, vücut ağırlığı (kg)
- Hastanın hastaneye giriş tarihi
- Hastanın yoğun bakıma giriş tarihi
- Hastanın yoğun bakım ünitesine giriş tanısı
- Mekanik ventilatör desteği alış süresi (gün)
- Hastanın yoğun bakımda kalış süresi (gün)
- Yoğun bakıma giriş nedeni sınıflaması (medikal, acil cerrahi, planlı cerrahi, travma)
- Yoğun bakım ünitesine girişte varsa ek hastalığı (1-Hipertansiyon 2-Diabetes mellitus 3-Koroner arter hastalığı 4-Konjestif kalp yetmezliği 5-Kronik akciğer hastalığı 6-Kronik karaciğer hastalığı 7-Renal yetmezlik 8-Nörolojik hastalık 9-Kanser)
- Sepsis gelişmesine neden olan enfeksiyon odağı (1-Nazokomiyal enfeksiyon (Mekanik ventilatöre bağlanmadan veya bağlandıktan sonra 72 saat içinde gelişen) 2-Ventilatör ilişkili pnömoni (Mekanik ventilatöre bağlı hastada 72 saatten sonra gelişen) 3-Katater enfeksiyonu 4-Üriner sistem enfeksiyonu 5-Gastrointestinal sistem enfeksiyonu 6-Yumuşak doku ve/veya yara yeri enfeksiyonu 7-Çoklu odak)
- Sepsise neden olan enfeksiyon ajanı (Gr(-), gr (+), miks veya fungal)
- Başlangıç resüstasyon tedavisi alıp almadığı
- İntravenöz antibiyotik başlanma zamanı
- Antibiyoterapinin ampirik veya kültür sonucuna göre başlandığı
- Süperenfeksiyon gelişip gelişmediği (Steroid tedavisinden 48 saat sonra, yoğun bakımda kaldığı sürede)
- Gastrointestinal sistem kanaması olup olmadığı (Steroid tedavisinden 48 saat sonra, yoğun bakımda kaldığı sürede)

- Sepsise girişte veya tedavi sürecinde Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (ARDS) ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  olması) ve/veya akut böbrek yetmezliği (Kreatinin  $> 2$  mg/dl ( $176,8 \mu\text{mol/L}$ ) ve/veya oligüri gözlenmesi (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen 2saat üst üste  $0.5 \text{ mL/kg/s}$ 'den az idrar çıkarması) gelişip gelişmediği
- Girişte ve septik şok sonrası veya steroid tedavisinden sonra APACHE II skoru ve SOFA skoru,
- Septik şoktan çıkıp çıkmadığı (En az 24 saat boyunca vazopressör infüzyonu olmaksızın ortalama arteriyel basınç  $\geq 70$  mmHg olması)
- Septik şoktan çıktıysa kaçınıcı gün olduğu (şok sonrası)
- Mortalite gelişip gelişmediği
- Mortalite geliştirse kaçınıcı gün olduğu (septik şok sonrası) kayıt edildi (**Tablo 3**).

***Çalışmanın takip dönemleri aşağıdaki şekilde belirlendi:***

D<sub>0</sub>: Steroid tedavisinden önceki veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonraki 24 saat

D<sub>1</sub>: Steroid tedavisinde 1. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 2. gün

D<sub>2</sub>: Steroid tedavisinde 2. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 3. gün

D<sub>3</sub>: Steroid tedavisinde 3. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 4. gün

D<sub>4</sub>: Steroid tedavisinde 4. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 5. gün

D<sub>5</sub>: Steroid tedavisinde 5. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 6. gün

D<sub>6</sub>: Steroid tedavisinde 6. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 7. gün

D<sub>7</sub>: Steroid tedavisinde 7. gün veya vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 8. gün

D<sub>8</sub>: Vazopressör infüzyonu başlandıktan sonra 9. gün

Çalışmaya alınan hastaların; hemodinamik verileri (ortalama arteriyel basınç (mmHg), santral venöz basınç (mmhg), kalp hızı (atım/dakika)), verilen inotrop, vazopressör ajanların dozları (epinefrin ( $\mu\text{g/kg/dakika}$ ), norepinefrin ( $\mu\text{g/kg/dakika}$ ) ve/veya dopamin ( $\mu\text{g/kg/dakika}$ ), dobutamin ( $\mu\text{g/kg/dakika}$ )), enfeksiyon parametreleri (Vücut ısısı ( $^{\circ}\text{C}$ ), lökosit sayısı ( $10^3/\text{mm}^3$ ), laktat düzeyi (mEq/L)), kan glukoz düzeyi (gr/dl) ve insülin dozu (IU/saat) dosyalarında varsa tüm takip dönemleri (D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub>) için günlük ortalama hesaplanarak kaydedildi. Hastaların, CRP (C-reaktif protein mg/dl) değerleri D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>8</sub> dönemleri için ve prokalsitonin (ng/ml) değerleri D<sub>0</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>8</sub> dönemleri için varsa kaydedildi. Hastalardaki organ disfonksiyon ve yetmezlikleri **tablo 4**'deki kriterlere göre değerlendirilerek, varsa sayıları D<sub>0</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>8</sub> dönemleri için kaydedildi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Veri Kayıt Formu A

|  |  |
|--|--|
| <b>Grup I</b> (Steroid alan) <input type="checkbox"/>  | <b>Grup II</b> (Steroid almayan) <input type="checkbox"/>  |
| Hasta Adı-Soyadı : .....   | Hastaneye Giriş Tarihi: ...../...../.....  |
| Protokol No : .....  | Yoğun Bakıma Giriş Tanısı: .....   |
| Yaş / Cinsiyet : .... /.....   | Yoğun Bakıma Giriş Tarihi: ...../...../.....   |
| Vücut ağırlığı (kg): .....   | Yoğun Bakımda Kalış Süresi: ...../gün  |
|  | Mekanik Ventilatörde kalış süresi: ...../gün   |
| <b>Yoğun bakıma giriş nedeni sınıflaması</b>   | 1-Medikal <input type="checkbox"/> 2-Acil cerrahi <input type="checkbox"/> 3-Planlı cerrahi <input type="checkbox"/> 4-Travma <input type="checkbox"/> 5-Diğer <input type="checkbox"/>  |
| <b>Yoğun bakıma girişte ek hastalıkları</b>  | 1-HT <input type="checkbox"/> 3-KAH <input type="checkbox"/> 5-Kr.AC.Hst <input type="checkbox"/> 7-Renal yet. <input type="checkbox"/> 9-Kanser <input type="checkbox"/><br>2-DM <input type="checkbox"/> 4-KKY <input type="checkbox"/> 6-Kr.Krc.Hst <input type="checkbox"/> 8-Nörolojik Hst <input type="checkbox"/> 10-Diğer <input type="checkbox"/> |
| <b>Sepsis tanısı alındığında :</b>   | 1-Vücut ısı : .....°C<br>2-Lökosit sayısı: .....10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup><br>3-Kalp hızı:...../dk<br>4-Solunum sayısı:...../dk  |
|  | 1a- Hipertermi <input type="checkbox"/> 1b- Hipotermi <input type="checkbox"/><br>2a- Lökositoz <input type="checkbox"/> 2b- Lökopeni <input type="checkbox"/><br>3a- Taşikardi <input type="checkbox"/> 3b- Bradikardi <input type="checkbox"/><br>4a- Takipne <input type="checkbox"/> 4b-Bradipne <input type="checkbox"/>                              |
| <b>Giriş sepsis Nedeni:</b>  | 1-NKİ <input type="checkbox"/> 3-Katater enf. <input type="checkbox"/> 5-GİS enf. <input type="checkbox"/> 7-Belirlenemeyen/Diğer odak <input type="checkbox"/><br>2-VİP <input type="checkbox"/> 4-Üriner enf. <input type="checkbox"/> 6-Yumuşak doku/Yara enf. <input type="checkbox"/> 8-Çoklu odak <input type="checkbox"/>                           |
| <b>Başlangıç resüstasyon tedavisi : .....</b>  | 0-Yok 1-Var  |
| <b>İ.V Antibiyoterapi başlama zamanı ( tam sonrası ) : .....</b>   | / saat   |
| <b>İ.V Antibiyoterapi başlanması : 0- Ampirik</b>  | <b>1-Kültür sonucu</b>   |
| <b>Mikrobiyoloji :</b> 1- GR (+) <input type="checkbox"/> 2- GR (-) <input type="checkbox"/> 3- Miks <input type="checkbox"/> 4- Fungal <input type="checkbox"/> |  |
| <b>Süperenfeksiyon:</b> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>  |  |
| <b>ARDS (Po<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 200) : .....</b>  | 0- Yok 1- Var  |
| <b>ABY ( kreatin &gt; 2 ve/veya oligüri ) : .....</b>  |  |
|  | Giriş sepsis Septik şok sonrası  |
| <b>APACHE II Skoru</b>   |  |
| <b>SOFA Skoru</b>  |  |
| <b>Septik şok düzelmeye günü: .... gün</b>   |  |
| <b>Mortalite :</b> 0- Yok <input type="checkbox"/> 1- Var (...../ gün) <input type="checkbox"/>  |  |

Tablo 3. Veri Kayıt Formu B

|   |   |
|---|---|
| <b>Grup I</b> (Steroid alan) <input type="checkbox"/> | <b>Grup II</b> (Steroid almayan) <input type="checkbox"/> |
|---|---|

|                               |
|-------------------------------|
| Hasta Adı-Soyadı : .....      |
| Protokol No : .....           |
| Yaş / Cinsiyet : ..... /..... |
| Vücut ağırlığı (kg): .....    |

|   | D0 | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <b>OAB</b> (mmHg)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>KH</b> (atım/dakika)                                   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>SVB</b> (cmH <sub>2</sub> O)                           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Epinefrin</b> (mcg/kg/dk)                              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Norepinefrin</b> (mcg/kg/dk)                           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Dopamin</b> (mcg/kg/dk)                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Dobutamin</b> (mcg/kg/dk)                              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Vücut Isısı</b> (°C)                                   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Lökosit Sayısı</b> (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>CRP</b> (mg/dl)  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Prokalsitonin</b> (ng/ml)                              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Laktat</b> ( mEq/L )                                   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Kan Glukozu</b> (gr/dl)                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>İnsülin</b> (IU/saat)                                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>*Ağır Sepsis</b><br>(Yetmezlikteki organ sayısı)       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

OAB; Ortalama Arteriyel Basınc, KH; Kalp Atım Hızı, SVP; Santral Venöz Basınc, CRP; C-Reaktif Protein

\*

- |            |                     |
|------------|---------------------|
| 1. KVS     | 5. GİS              |
| 2. Solunum | 6. SSS              |
| 3. Renal   | 7. Hematopoetik     |
| 4. Hepatik | 8. Metabolik asidoz |

**Tablo 4. Organ Disfonksiyon ve Yetmezlik Kriterleri (34).**


---

|  |
|--|
| ➤ <b>Kardiyovasküler sistem:</b> Sepsisin indüklediği hipotansiyon   |
| ➤ <b>Solunum sistemi:</b> Akut akciğer hasarı (ALI) ile $PaO_2/FiO_2 < 250$ olması (Enfeksiyon kaynağı pnömoni değilse)<br>Akut akciğer hasarı (ALI) ile $PaO_2/FiO_2 < 200$ olması (Enfeksiyon kaynağı pnömoni olduğunda) |
| ➤ <b>Renal:</b> Oligüri (idrar çıkışının $< 0.5$ ml/kg/h (yeterli sıvı resüstasyonuyla en az iki saat için ) olması<br>Kreatinin $> 2$ mg/dl (176,8 $\mu$ mol/L)   |
| ➤ <b>Hepatik:</b> Bilirübin $> 2$ mg/dl (34,2 $\mu$ mol/L)   |
| ➤ <b>Metabolik asidoz:</b> $pH \leq 7,30$ veya baz açığının $\geq 5$ mEq/L   |
| ➤ <b>Hematolojik:</b> Trombosit sayısının $< 100.000/mm^3$<br>Koagülasyon bozukluğu (INR $> 1.5$ )   |
| ➤ <b>Gastrointestinal:</b> İleus tablosunun olması (barsak seslerinin olmaması)  |
| ➤ <b>Nörolojik:</b> Şuur değişikliği, konfüzyon veya psikoz olması   |

---

**Çalışmanın İstatistiksel Analizinde:**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0.1 paket programı kullanıldı (Seri No: 9069728). Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov Smirnov testi* ile incelendi.

İki grubun (Grup I, Grup II) ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda *Student-T testi*, normal dağılıma uymayanlarda *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında *ki-kare testi* kullanılmıştır. Grupların kendi içinde tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc olarak *Paired t testi*) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, yetmezlikteki organ sayıları verileri ortanca (minimum-maksimum değerler), sayımla elde edilen veriler (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi **p<0.05** olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Nisan 2007 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi' ne kabul edilen 446 hastadan değerlendirme kriterlerine uyan 60 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 29'u Grup I'e 31 hasta ise Grup II'ye uygun idi. Çalışmaya alınan hastalardan Grup I'de 4, Grup II'de 2 kişinin prokalsitonin değerleri aynı dönemde laboratuarda çalışılmadığı için eksik veri kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Grup I'de mortalite gerçekleşmesi nedeniyle 2 hastanın 7'nci güne kadar, 1 hastanın 6'ncı güne kadar, 1 hasta da yoğun bakım ünitesinden taburcu edildiği için 7'nci güne kadarki takip parametreleri değerlendirildi. Grup II'de ise mortalite gerçekleşmesi nedeniyle 2 hastanın 8inci güne kadarki, 1 hastanın 7'inci Güne kadarki, 1 hasta da yoğun bakım ünitesinden taburculuğu nedeniyle 7'inci güne kadarki takip parametreleri kullanıldı. Hastalarda vazopressör olarak adrenalini kullanımı yalnızca 5 vakada söz konusu ve 24 saatten kısa süreli olduğundan değerlendirme dışı tutuldu.

İki grupta olguların **demografik verilerine** bakıldığında, gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ , **Tablo 5**).

**Tablo 5. Demografik Veriler, Yoğun Bakımda Kalış ve Mekanik Ventilatör Desteği Alış Süreleri**

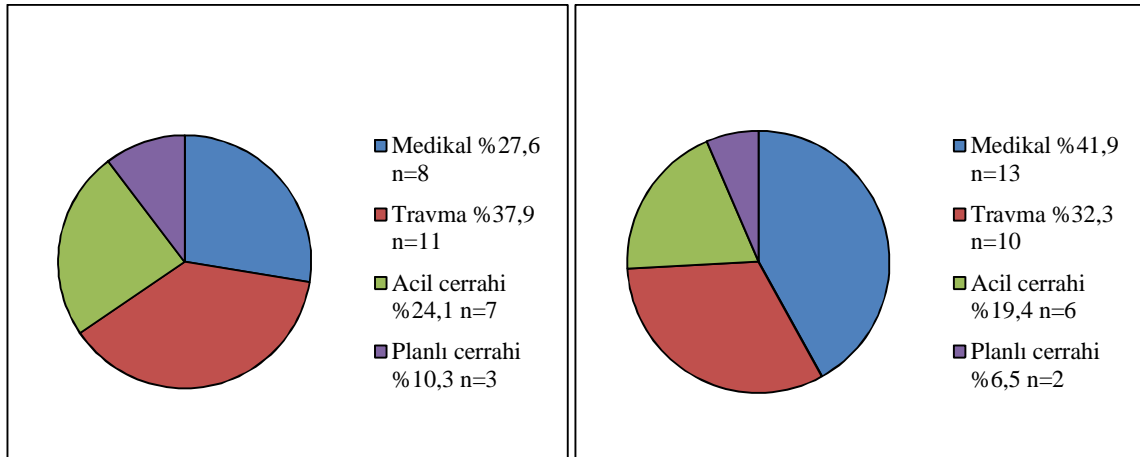
|                                       | <b>Grup I (29)</b> | <b>Grup II (31)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|----------|
| <b>Cinsiyet (E / K)</b>               | 16 / 13            | 19 / 12             | 0.631    |
| <b>Yaş (Yıl; ort ± sd)</b>            | 53.2 ± 19,7        | 56.6 ± 19,4         | 0.834    |
| <b>Vücut ağırlığı (Kg) (ort ± sd)</b> | 75,2 ± 9,5         | 72,6 ± 11,1         | 0,670    |

Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$

Olguların yoğun bakım ünitesine kabullerindeki **giriş etyolojileri** incelendiğinde; Grup I'deki hastaların %27,6'sı (8/29) medikal nedenle, %24,1'i (7/29) acil cerrahi nedeniyle, %10,3'ü (3/29) planlı cerrahi, %37,9'u (11/29) travma nedeniyle yoğun bakım



ünitesine kabul edilmiştir, Grup II'deki hastarın ise %41,9'u (13/31) medikal nedenle, %19,4'ü (6/31) acil cerrahi nedeniyle, %6,5'i (2/31) planlı cerrahi, %32,3'ü (10/31) travma nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir (**Grafik 1**).



**Grafik 1. Gruplara Göre Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Nedenleri**

Hastaların yoğun bakıma ünitesine kabul edildiğinde, eşlik eden sistemik hastalıklarına bakıldığında; %56,7'sinde (34/60) hipertansiyon, %28,3'ünde (17/60) diabetes mellitus, %36,7'sinde (22/60) koroner arter hastalığı, %11,7'sinde (7/60) konjestif kalp yetmezliği, %25'inde (15/60) kronik akciğer hastalığı, %3,3'ünde (2/60) kronik karaciğer hastalığı, %33,3'ünde (20/60) renal yetmezlik, %21,7'sinde (13/60) nörolojik hastalık, %15'inde (9/60) kanser hastalıkları mevcuttu. Grup I'deki hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edildiğinde %58,6' sında (17/29) hipertansiyon, %24,1'inde (7/29) diabetes mellitus, %37,9'unda (11/29) koroner arter hastalığı, %13,8'inde (4/29) kronik kalp yetmezliği, %13,8'inde (4/29) kronik akciğer hastalığı, %3,4'ünde (1/29) kronik karaciğer hastalığı, %27,6'sında (8/29) renal yetmezlik, %20,7'sinde (6/29) nörolojik hastalık, %13,8'inde (4/29) kanser hastalıkları mevcuttu. Grup II'deki hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edildiğinde %54,8'inde (17/31) hipertansiyon, %32,3'ünde (10/31) diabetes mellitus, %35,5'inde (11/31) koroner arter hastalığı, %9,7'sinde (3/31) kronik kalp yetmezliği, %35,5'inde (11/31) kronik akciğer hastalığı, %3,2'sinde (1/31) kronik karaciğer hastalığı, %38,7'sinde (12/31) renal yetmezlik, %22,6'sında (7/31) nörolojik hastalık, %16,1'inde (5/31) kanser hastalıkları mevcuttu (**Tablo 6**).

**Tablo 6. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Edildiğinde Sistemik Ek Hastalıkları**

|                                   | <b>Grup I</b><br>(%) (29) | <b>Grup II</b><br>(%) (31) | <b>Toplam</b><br>(%) (60) |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>Hipertansiyon</b>              | 58,6 (17)                 | 54,8 (17)                  | 56,7 (34)                 |
| <b>Diabetes mellitus</b>          | 24,1 (7)                  | 32,3 (10)                  | 28,3 (17)                 |
| <b>Koroner arter hastalığı</b>    | 37,9 (11)                 | 35,5 (11)                  | 36,7 (22)                 |
| <b>Konjestif kalp yetmezliği</b>  | 13,8 (4)                  | 9,7 (3)                    | 11,7 (7)                  |
| <b>Kronik akciğer hastalığı</b>   | 13,8 (4)                  | 35,5 (11)                  | 25 (15)                   |
| <b>Kronik karaciğer hastalığı</b> | 3,4 (1)                   | 3,2 (1)                    | 3,3 (2)                   |
| <b>Renal yetmezlik</b>            | 27,6 (8)                  | 38,7 (12)                  | 33,3 (20)                 |
| <b>Nörolojik hastalık</b>         | 20,7 (6)                  | 22,6 (7)                   | 21,7 (13)                 |
| <b>Kanser</b>                     | 13,8 (4)                  | 16,1 (5)                   | 15 (9)                    |

Hastaların sepsise neden olan **enfeksiyon odakları** nazokomiyal enfeksiyon, ventilatör ilişkili pnömoni, katater enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, gastrointestinal sistem enfeksiyonu, yumuşak doku ve/veya yara enfeksiyonu ve çoklu odak olarak tespit edildi (Tablo 7). Çalışmaya alınan hastaların %10'u (6/60) nazokomiyal enfeksiyon, %16,7'si (10/60) ventilatör ilişkili pnömoni, % 1,7'si (1/60) katater enfeksiyonu, %11,7'si (7/60) üriner sistem enfeksiyonu %5'i (3/60) gastrointestinal sistem enfeksiyonu, % 6,7' si (4/60) yumuşak doku ve/veya yara enfeksiyonu, %48,3'ü (29/60) çoklu odak kaynaklı sepsise girdiği tespit edildi. Grup I'deki hastaların % 6,9'u (2/29) nazokomiyal enfeksiyon, %17,2'si (5/29) ventilatör ilişkili pnömoni, %10,3'ü (3/29) üriner sistem enfeksiyonu, %3,4' ü (1/29) gastrointestinal sistem enfeksiyonu, % 6,9'u (2/29) yumuşak doku ve/veya yara enfeksiyonu, %55,2'si (16/29) çoklu odak kaynaklı sepsise girdiği tespit edildi. Grup II' deki hastaların %12,9'u (4/31) nazokomiyal enfeksiyon, %16,1'i (5/31) ventilatör ilişkili pnömoni, %3,2'si (1/31) katater enfeksiyonu, %12,9'u (4/31) üriner sistem enfeksiyonu, % 6,5'i (2/31) gastrointestinal sistem enfeksiyonu, % 6,5'i (2/31) yumuşak doku ve/veya yara enfeksiyonu, %41,9' u (13/31) çoklu odak kaynaklı sepsise girdiği tespit edildi (Tablo 7).

**Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastalarda Sepsise Neden Olan Enfeksiyon Odakları**

|  | <b>Grup I</b><br>% (29) | <b>Grup II</b><br>% (31) | <b>Toplam</b><br>% (60) |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Nazokomiyal enfeksiyon</b>              | 6,9 (2)                 | 12,9 (4)                 | 10 (6)                  |
| <b>Ventrikül ilişkili pnömoni</b>          | 17,2 (5)                | 16,1 (5)                 | 16,7 (10)               |
| <b>Katater enfeksiyonu</b>                 | 0 (0)                   | 3,2 (1)                  | 1,7 (1)                 |
| <b>Üriner enfeksiyon</b>                   | 10,3 (3)                | 12,9 (4)                 | 11,7 (7)                |
| <b>Gastrointestinal sistem enfeksiyonu</b> | 3,4 (1)                 | 6,5 (2)                  | 5 (3)                   |
| <b>Yumuşak doku / yara enfeksiyonu</b>     | 6,9 (2)                 | 6,5 (2)                  | 6,7 (4)                 |
| <b>Çoklu odak</b>                          | 55,2 (16)               | 41,9 (13)                | 48,3 (29)               |

Çalışmaya alınan hastaların sepsis tanısı aldıklarında **sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri** olan, vücut ısıları, kalp hızları, lökosit sayıları, solunum sayıları kaydedildi (**Tablo 8**). Grup I'deki hastaların ortalama vücut ısısı ( $^{\circ}\text{C}$ )  $37,8 \pm 1,5$ , kalp hızı (atım/dakika)  $124,8 \pm 9,7$ , lökosit sayısı ( $10^3/\text{mm}^3$ )  $15,9 \pm 7,3$ , dakikada ki solunum sayısı  $25,9 \pm 9,4$  olarak kaydedildi. Grup II 'deki hastaların vücut ısısı ( $^{\circ}\text{C}$ )  $37,5 \pm 1,6$ , kalp hızı (atım/dakika)  $119,1 \pm 16,4$ , lökosit sayısı ( $10^3/\text{mm}^3$ )  $15,6 \pm 6,7$ , dakikada ki solunum sayısı  $30,6 \pm 5,3$  olarak kaydedildi. Gruplar arasında vücut ısısı, lökosit sayısı, kalp hızı açısından istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen ( $p > 0,05$ ), solunum sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,02$ ).

**Tablo 8. Sepsis Tanısı Aldığında Hastaların Vücut Isıları, Kalp Hızları, Solunum Sayıları ve Lökosit Sayımları**

|   | <b>Grup I (29)</b> | <b>Grup II (31)</b> | <b>P</b> |
|---|--------------------|---------------------|----------|
| <b>Vücut ısısı (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>    | $37,8 \pm 1,5$     | $37,5 \pm 1,6$      | = 0,472  |
| <b>Kalp hızı (atım/dakika)</b>                        | $124 \pm 9$        | $119 \pm 16$        | = 0,112  |
| <b>Solunum sayısı (dakikada)</b>                      | $25 \pm 9$         | $30 \pm 5$          | = 0,022* |
| <b>Lökosit sayısı (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b> | $15,96 \pm 7,37$   | $15,63 \pm 6,72$    | = 0,857  |

\* *Grup I'deki hastaların solunum sayıları Grup II'deki hastalardan daha azdı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,02$ )*

Çalışmaya alınan 60 hastanın %33,3'ü (20) **başlangıç resüstasyon tedavisi** almamıştı, %66,7'si (40) ise başlangıç resüstasyon tedavisi almıştı. Grup I'deki hastaların %27,6'sı (8/29) başlangıç resüstasyon tedavisi almamıştı, %72,4'ü (21/29) başlangıç

resüstasyon tedavisi almıştı. Grup II'deki hastaların %38,7'si (12/31) erken hedefe yönelik tedavi almamıştı, % 61,3'ü (19/31) başlangıç resüstasyon tedavisi almıştı. Gruplar arasında hastaların başlangıç resüstasyon tedavisi almaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ , **Tablo 9**).

Grup I'deki hastaların **intravenöz antibiyotik başlama zamanı** (gün)  $1.7 \pm 1,5$  iken Grup II' deki hastaların intravenöz antibiyotik başlama zamanı (saat)  $2,4 \pm 1,6$  idi. Gruplar arasında intravenöz antibiyotik başlama zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). **İntravenöz antibiyotik, ampirik veya kültür sonucuna göre başlandı.** Çalışmaya dahil edilen hastaların % 61,7'sine (37/60) ampirik olarak, %38,3'üne (23/60) kültür sonucuna göre intravenöz antibiyotik başlanmıştı. İntravenöz antibiyotik Grup I'deki hastaların %62,1'ine (18/29) ampirik olarak, %37,9'una (11/29) kültür sonucuna göre başlanmıştı. Grup II' deki hastaların %61,3'üne (19/31) ampirik olarak, %38,7'sine (12/31) kültür sonucuna göre intravenöz antibiyotik başlanmıştı. Gruplar arasında intravenöz antibiyotiğin ampirik veya kültür sonucuna göre başlanması arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p>0,05$ , **Tablo 9**).

Çalışmaya kabul edilen hastaların, sepsis için alınan "**giriş kültürlerinin**" sonuçlarına göre, % 16,7' sine (10) gr (+), %50'sinde (30) gr (-), %25'inde (15) miks (gr (+) ve gr (-)) bakteri, % 5' inde (3) fungal, % 3,3'ünde de (2) gr (-) ve fungal üreme olduğu görüldü. Grup I'deki hastaların kültürlerinde, %17,2'sinde (5) gr (+), %48,3'ünde (14) gr (-), %27,6'sında (8) miks (gr (+) ve gr (-)) bakteri, % 3,4'ünde (1) fungal, % 3,4'ünde de (1) gr (-) ve fungal üreme olduğu görüldü. Grup II'deki hastaların ise kültürlerinde, %16,1'inde (5) gr (+), %51,6'sında (16) gr (-), %22,6'sında (7) miks (gr (+) ve gr (-)) bakteri, % 6,5'inde (2) fungal, % 3,2'sinde de (1) gr (-) ve fungal üreme olduğu görüldü. Gruplar arasında kültür sonuçları açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ayrıca çalışmaya alınan hastaların %30'unda (18/60) **süperenfeksiyon** gelişti. Grup I'deki hastaların % 31'inde (9/29) ve Grup II'deki hastaların %29'unda (9/31) süperenfeksiyon geliştiği görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0,05$ , **Tablo 9**). Çalışmaya alınan hastalarda takip edildikleri dönemde gastrointestinal kanama görülmedi.

**Tablo 9. Gruplara Göre Hastaların Tedavi ve Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

|  | <b>Grup I</b><br>(29) | <b>Grup II</b><br>(31) | <b>Toplam</b><br>(60) | <b>p</b> |
|--|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| <b>Başlangıç Resüstasyon Tedavisi</b>      |                       |                        |                       |          |
| Alan                                       | % 72,4 (21)           | % 61,3(19)             | % 66,7(40)            | = 0,204  |
| Almayan                                    | % 27,6 (8)            | % 38,7(12)             | % 33,3(20)            |          |
| <b>İntravenöz Antibiyotik</b>              |                       |                        |                       |          |
| Başlama zamanı (saat)                      | 1,7 ± 1,5             | 2,4 ± 1,6              |                       | = 0,324  |
| Ampirik                                    | % 62,1(18)            | % 61,3(19)             | % 61,7(37)            | > 0,05   |
| Kültüre göre                               | % 37,9 (11)           | %38,7 (12)             | % 38,3(23)            |          |
| <b>Sepsise Neden Olan Enfeksiyon Ajanı</b> |                       |                        |                       |          |
| Gr(+) Bakteri                              | % 17,2 (5)            | % 16,1 (5)             | % 16,7(10)            | > 0,05   |
| Gr(-) Bakteri                              | % 48,3 (14)           | % 51,6(16)             | % 50 (30)             |          |
| Miks Bakteri                               | % 27,6 (8)            | %22,6 (7)              | % 25 (15)             |          |
| Fungal patojen                             | % 3,4 (1)             | %6,5 (2)               | % 5 (3)               |          |
| Fungal patojen ve Gr (-) Bakteri           | % 3,4 (1)             | % 3,2 (1)              | % 3,3 (2)             |          |
| <b>Süperenfeksiyon Gelişmesi</b>           | % 31 (9)              | % 29 (9)               | % 30 (18)             | > 0,05   |

Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$

Olguların **organ yetmezliği insidansı** **Tablo 10'**da gösterildi. Çalışmaya alınan hastaların septik şok geliştiğinde veya takip sürecinde %90'ında (54/60) ARDS, %51,7'sinde de (31/60) ABY geliştiği görüldü. Grup I' deki hastaların % 82,8'inde (24/29) ARDS, %48,3'ünde de (14/29) ABY, Grup II' deki hastaların %96,8'inde (30/31) ARDS, %54,8'inde de (17/31) ABY geliştiği tespit edildi. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Ayrıca hastaların “**yoğun bakım ünitesinde kalış süresi**” ve “**mekanik ventilasyon (MV) süresi**” açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Ancak mekanik ventilasyon süresi Grup I' de daha kısaydı (**Tablo 10**).

**Tablo 10. Gruplara Göre ARDS, ABY Oranları, MV ve YBÜ Kalış Süreleri**

|  | <b>Grup I</b><br>(n=29) | <b>Grup II</b><br>(n=31) | <b>Toplam</b><br>(n=60) | <b>p</b> |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| <b>ARDS</b>                                    | % 82,8 (24)             | % 96,8 (30)              | % 90 (54)               | >0,05    |
| <b>ABY</b>                                     | % 48,3(14)              | % 54,8 (17)              | % 51,7 (31)             | >0,05    |
| <b>Mekanik Ventilatörde Kalış Süresi (gün)</b> | 23,4 ± 15,6             | 25 ± 21,5                |                         | 0,752    |
| <b>Yoğun Bakım Ünitesi Kalış Süresi (gün)</b>  | 28,1 ± 16,8             | 28,6 ± 22,9              |                         | 0,928    |

Çalışmaya alınan hastaların septik şok düzelme ve mortalite durumları Tablo 11’de gösterildi. Grup I’deki hastaların %86,2’sinde (25/29) septik şok düzelmiş, %13,8’inde (4/29) düzelmemişti. Grup II’deki hastaların ise % 80,6’ında (25/31) septik şok düzelmiş, % 19,4’ünde (6/31) düzelmemişti. Her iki grup arasında septik şokun düzelmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,732$ ). Buna rağmen septik şokun düzelme gününe bakıldığında; Grup I’deki hastaların ortalama  $4,9 \pm 1,3$  gün, Grup II’deki hastaların ortalama  $7,1 \pm 2,7$  olduğu görüldü. Bu sonuca göre ise septik şok düzelme günü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Bunlarla birlikte çalışmadaki hastalar yoğun bakım ünitesinde kaldıkları süre içinde mortalite oranına ve mortalite geliştirse süresine göre de değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60’ı (36/60) mortal seyretti. Grup I’deki hastaların % 51,7’si (15/29), Grup II’deki hastaların ise %67,7’sinde (21/31) mortalite geliştiği görüldü. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi ( $p>0,05$ ). Grup I’deki hastaların mortalite süresi ortalama  $22,6 \pm 17,1$  gün, Grup II’deki hastaların ise ortalama  $17,7 \pm 7,9$  gün olarak kaydedildi. Mortalite süresi açısından gruplar arasında fark olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ , **Tablo 11**).

**Tablo 11. Gruplara Göre Hastaların Septik Şok ve Mortalite Sonuçları**

|                               | <b>Grup I</b><br>(29) | <b>Grup II</b><br>(31) | <b>Toplam</b><br>(60) | <b>p</b>  |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Septik Şokta Düzelmeye</b> |                       |                        |                       |           |
| <b>var</b>                    | % 86,2 (25)           | % 80,6 (25)            | %83,3(50)             | >0,05     |
| <b>yok</b>                    | % 13,8 (4)            | % 19,4 (6)             | %16,7(10)             |           |
| <b>Septik Şok Düzelmeye</b>   |                       |                        |                       |           |
| <b>Günü</b>                   | 4,9 ± 1,3             | 7,1 ± 2,7              |                       | = 0,001 * |
| <b>Mortalite Hızı %</b>       | % 51,7 (15)           | % 67,7 (21)            | %60'1 (36)            | >0,05     |
| <b>Mortalite günü</b>         | 22,6 ± 17,1           | 17,7 ± 7,9             |                       | >0,05     |

\* Şok düzelmeye günü Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısaydı ( $p = 0,001$ )

Gruplar arasında, septik şok başlangıcındaki ve şok sonrası veya D<sub>8</sub> dönemindeki **APACHE II skorlarının** karşılaştırılmasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ancak her iki grupta da septik şok başlangıcıyla şok sonrası veya D<sub>8</sub> döneminde kaydedilen APACHE II skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. APACHE II skoru septik şok başlangıcına göre her iki grupta da azalmıştı. Grup I'de septik şok başlangıcındaki APACHE II skoru ortalama  $23,6 \pm 4$  iken, şok sonrası veya D<sub>8</sub> dönemindeki APACHE II skoru ise ortalama  $16,6 \pm 4,8$  idi ( $p<0,005$ ). Grup I'de septik şok başlangıcındaki APACHE II skoru ortalama  $25,7 \pm 5,6$  iken, şok sonrası veya D<sub>8</sub> dönemindeki APACHE II skoru ise ortalama  $18 \pm 4,6$  idi ( $p<0,005$ ). **SOFA skorlarının** da gruplar arasında septik şok başlangıcındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak septik şok sonrasında veya D<sub>8</sub> dönemindeki SOFA skorlarının gruplar arasında ki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,02$ ). Ayrıca SOFA skorunun her iki grupta da septik şok başlangıç ve sonrasına göre karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu. Grup I'de septik şok başlangıcındaki SOFA skoru ortalama  $11,3 \pm 2,4$  iken, şok sonrası veya D<sub>8</sub> dönemindeki SOFA skoru ise ortalama  $7,1 \pm 2,4$  idi ( $p<0,005$ ). Grup II'de septik şok başlangıcındaki SOFA skoru ortalama  $12,1 \pm 3$  iken, şok sonrası veya D<sub>8</sub> dönemindeki SOFA skoru ise ortalama  $8,8 \pm 2,6$  idi ( $p<0,005$ , **Tablo 12**).

**Tablo 12. Gruplara Göre Hastaların APACHE II ve SOFA Skorları**

|                  |             | <b>Grup I (29)</b> | <b>Grup II (31)</b> | <b>p</b> |
|------------------|-------------|--------------------|---------------------|----------|
| <b>APACHE II</b> | Şok öncesi  | 23,6 ± 4           | 25,7 ± 5,6          | >0,05    |
|                  | Şok sonrası | 16,6 ± 4,8         | 18 ± 4,6            | >0,05    |
|                  | <b>p</b>    | <0,005             | <0,005              |          |
| <b>SOFA</b>      | Şok öncesi  | 11,3 ± 2,4         | 12,1 ± 3            | >0,05    |
|                  | Şok sonrası | 7,1 ± 2,4          | 8,8 ± 2,6           | =0,02*   |
|                  | <b>p</b>    | <0,005             | <0,005              |          |

\* *SOFA skoru şok sonrasında Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısaydı (p = 0,02)*

### **Ortalama Arteriyel Basınç:**

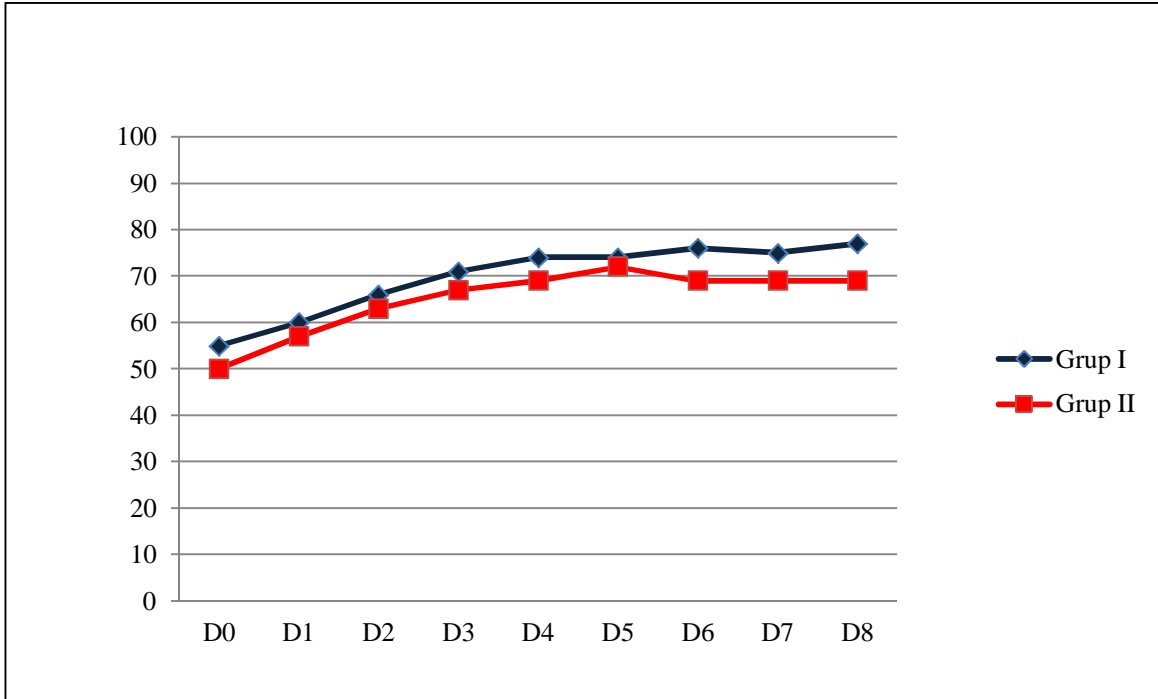
Takip dönemlerinde gruplar arasındaki ortalama arter basınç (OAB) değişimleri **Grafik 2**'de gösterildi. Gruplar arasında D<sub>6</sub> dönemi dışında ortalama arteriyel basınç açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. D<sub>6</sub> dönemindeyse, Grup I'de ortalama arteriyel basınç 76,8±11,2 mmHg iken, Grup II'de ortalama arteriyel basınç 69±16 mmHg idi (**p=0,037**).

Her iki grubun D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinin kendi aralarında OAB değişimleri karşılaştırıldığında;

**Grup I**'de D<sub>0</sub>'dan D<sub>2</sub>'ye kadar olan takip dönemlerinde OAB' ı istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken (**p<0,05**), D<sub>3</sub>'den D<sub>8</sub>'e kadar olan dönemler arasında ise artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

**Grup II**' de D<sub>0</sub>'dan D<sub>3</sub>'e kadar olan takip dönemlerinde OAB' ı istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken (**p<0,05**), D<sub>3</sub>'den D<sub>8</sub>'e kadar olan dönemler arasında ise artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).





**OAB;** Ortalama Arteriyel Basınç

#: Grup I ile Grup II arasında D<sub>6</sub> döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0,037$ ).

## Grafik 2. Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri

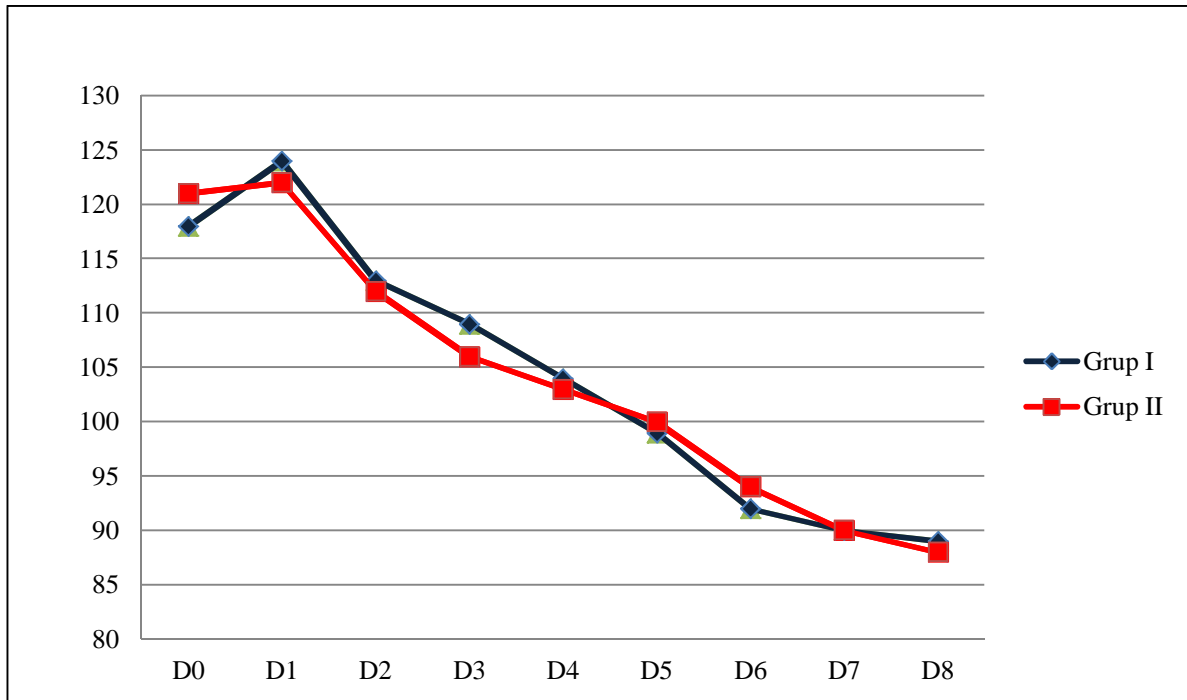
### Kalp Atım Hızları:

Takip dönemlerinde gruplar arasındaki kalp atım hızlarındaki (KH) değişimler **Grafik 3**'te gösterildi. Her iki grup arasında tüm dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Her iki grubun D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinin kendi aralarında KH'ları arasındaki değişimler karşılaştırıldığında;

**Grup I**'de D<sub>0</sub> ile D<sub>1</sub> dönemleri arasında KH'ları açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış vardı ( $p=0,232$ ). D<sub>1</sub>'den D<sub>4</sub>'e kadar olan takip dönemlerinde KH'ları istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme gösterirken ( $p>0,05$ ), D<sub>5</sub>'den D<sub>8</sub>'e kadar olan dönemler arasında ise azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

**Grup II**'de D<sub>0</sub> ile D<sub>1</sub> dönemleri arasında KH'ları açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış vardı ( $p>0,05$ ). D<sub>1</sub> ile D<sub>2</sub> dönemleri arasında KH'ları istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme gösterirken ( $p > 0,05$ ), D<sub>3</sub>'den D<sub>8</sub>'e kadar olan dönemler arasında ise azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).



**KH;** Kalp Atım Hızı

**Grafik 3. Kalp Atım Hızı Değerleri**

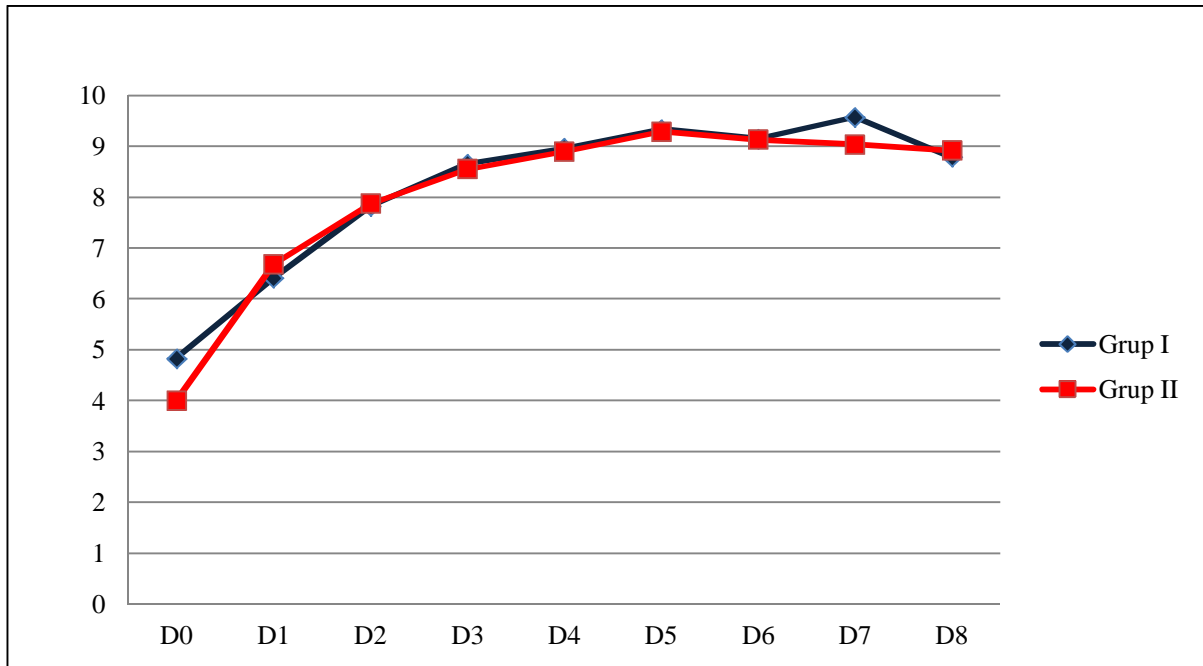
#### **Santral Venöz Basıncı:**

Takip dönemlerinde gruplar arasındaki santral venöz basınçları (CVP) arasındaki değişimler **Grafik 4**'te gösterildi. Her iki grup arasında tüm dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Her iki grubun D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinin kendi aralarında CVP'leri arasındaki değişimler karşılaştırıldığında;

**Grup I'** de D<sub>0</sub>'dan D<sub>2</sub>'ye kadar olan takip dönemlerinde CVP'leri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p<0,05$ ), D<sub>3</sub>'den D<sub>8</sub>'e kadar olan dönemler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Grup II'**de de D<sub>0</sub>'dan D<sub>2</sub>'ye kadar olan takip dönemlerinde CVP'leri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p < 0,05$ ), D<sub>3</sub>'den D<sub>8</sub>'e kadar olan dönemler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).



SVB; Santral Venöz Basınç

**Grafik 4. Santral Venöz Basınç Değerleri**

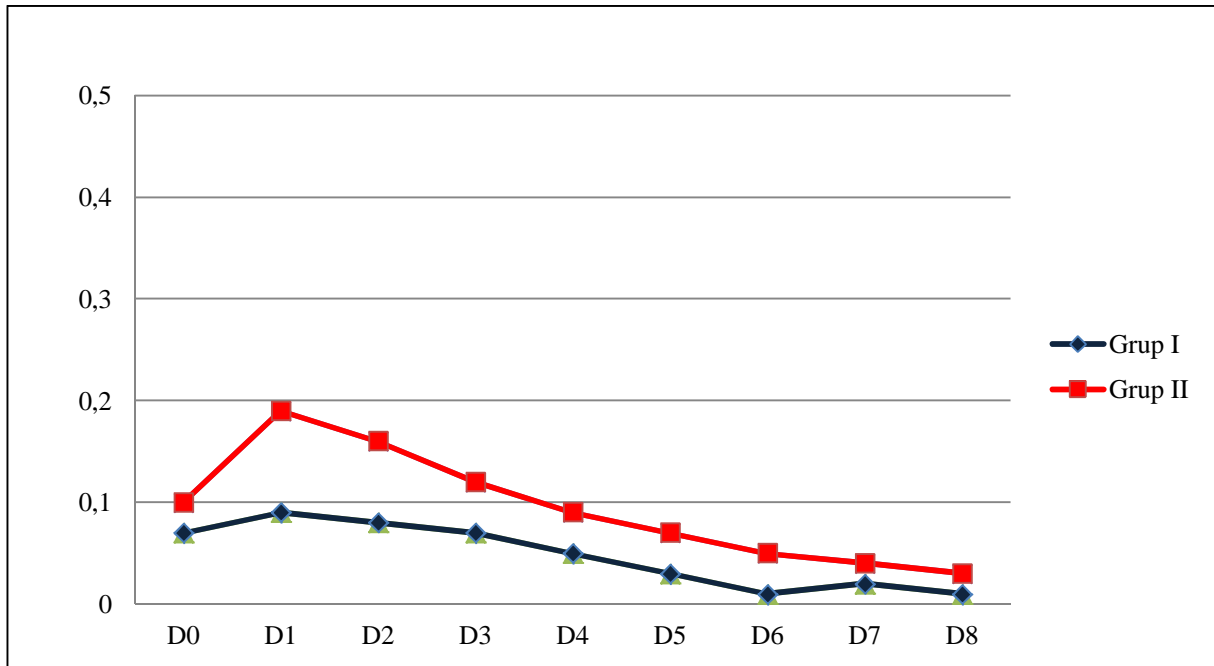
#### **Norepinefrin Dozları:**

Takip dönemlerinde gruplar arasındaki ihtiyaç duyulan norepinefrin dozları arasındaki değişimler **Grafik 5**'te gösterildi. Her iki grup arasında D<sub>0</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemleri ihtiyaç duyulan norepinefrin dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub> dönemlerinde ise norepinefrin kullanımı Grup I'de, Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p < 0,05$ ).

Her iki grubun ihtiyaç duyulan norepinefrin dozları arasındaki değişimler kendi içinde, D<sub>0</sub> dönemindeki norepinefrin dozu baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I'** de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> takip dönemlerinde ihtiyaç duyulan norepinefrin dozları istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p < 0,05$ ), D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ( $p < 0,05$ ).

**Grup II'** de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> takip dönemlerinde ihtiyaç duyulan norepinefrin dozları istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p < 0,05$ ), D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ( $p < 0,05$ ).



\*: Grup I ile Grup II arasında D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> ve D<sub>6</sub> dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Sırasıyla;  $p=0,005$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,033$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,001$ ).

### Grafik 5. İhtiyaç Duyulan Norepinefrin Dozları

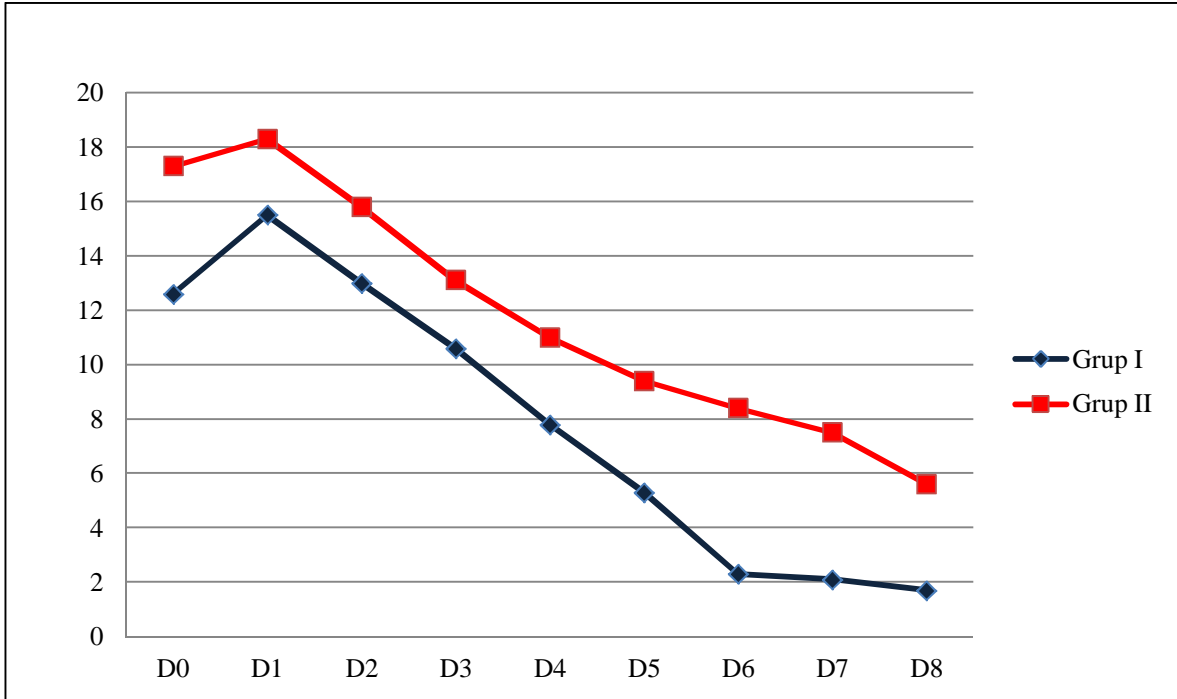
#### Dopamin Dozları:

Takip dönemlerinde gruplar arasındaki ihtiyaç duyulan dopamin dozları arasındaki değişimler **Grafik 6**'da gösterildi. Her iki grup arasında D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> dönemlerinde ihtiyaç duyulan dopamin dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise dopamin ihtiyacı Grup I' de Grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p<0,05$ ).

Her iki grubun ihtiyaç duyulan dopamin dozları arasındaki değişimler kendi içinde, D<sub>0</sub> dönemindeki dopamin dozu baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I'** de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> takip dönemlerinde ihtiyaç duyulan dopamin dozları istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p<0,005$ ), D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ( $p<0,005$ ).

**Grup II'** de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> D<sub>3</sub> takip dönemlerinde ihtiyaç duyulan dopamin dozları istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p<0,005$ ), D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ( $p<0,005$ ).



\*: Grup I ile Grup II arasında  $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_5$ ,  $D_6$ ,  $D_7$ ,  $D_8$  dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Sırasıyla;  $p=0,007$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,018$ ,  $p=0,027$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,027$ ).

### Grafik 6. İhtiyaç Duyulan Dopamin Dozları

#### Dobutamin Dozları:

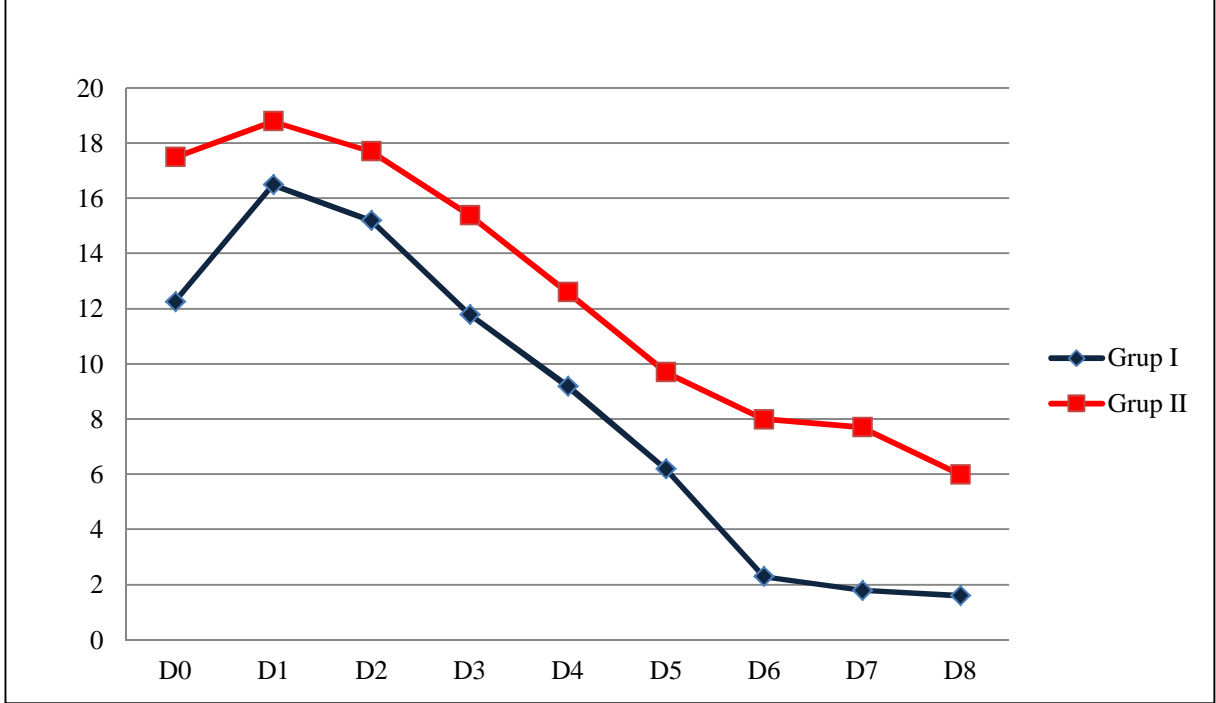
Takip dönemlerinde gruplar arasındaki ihtiyaç duyulan dobutamin dozları arasındaki değişimler **Grafik 7**'de gösterildi. Her iki grup arasında  $D_4$ ,  $D_5$  dönemleri arasında ihtiyaç duyulan dobutamin dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).  $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_6$ ,  $D_7$ ,  $D_8$  dönemlerinde ise dobutamin ihtiyacı Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p<0,05$ ).

Her iki grubun ihtiyaç duyulan dobutamin dozları arasındaki değişimler kendi içinde,  $D_0$  dönemindeki dobutamin dozu baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I**'de  $D_1$ ,  $D_2$  takip dönemlerinde ihtiyaç duyulan dobutamin dozları istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p<0,05$ ),  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ,  $D_6$ ,  $D_7$ ,  $D_8$  dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ( $p<0,05$ ).

**Grup II**'de  $D_1$  takip döneminde ihtiyaç duyulan dobutamin dozunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ( $p < 0,05$ ),  $D_2$  takip döneminde istatistiksel olarak anlamlı

olmayan bir artış vardı ( $p>0,05$ )  $D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ( $p<0,05$ ).



\*: Grup I ile Grup II arasında  $D_0, D_1, D_2, D_3, D_6, D_7, D_8$  dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Sırasıyla;  $p=0,006, p=0,004, p=0,0011, p=0,009, p=0,003, p=0,003, p=0,022$ ).

### Grafik 7. İhtiyaç Duyulan Dobutamin Dozları

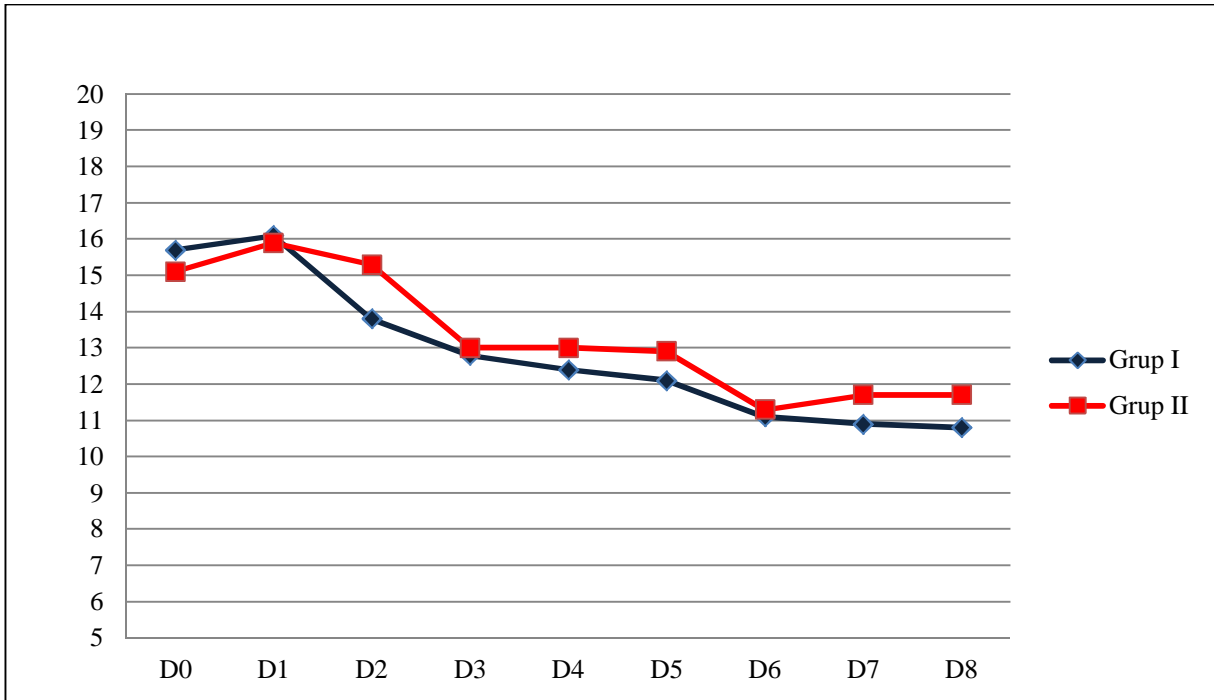
#### Lökosit sayısı:

Takip dönemlerinde gruplar arasındaki lökosit sayımları arasındaki değişimler **Grafik 8**'de gösterildi. Her iki grup arasında tüm takip dönemlerinde lökosit sayımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Her iki grubun lökosit sayımları arasındaki değişimler kendi içinde,  $D_0$  dönemindeki lökosit sayımı baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I**'de  $D_1$  döneminde lökosit sayımlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yokken ( $p>0,05$ ),  $D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ( $p<0,05$ ).

**Grup II**'de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> dönemlerinde lökosit sayımlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yokken ( $p>0,05$ ), D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ( $p<0,05$ ).



**Grafik 8. Lökosit Sayımları**

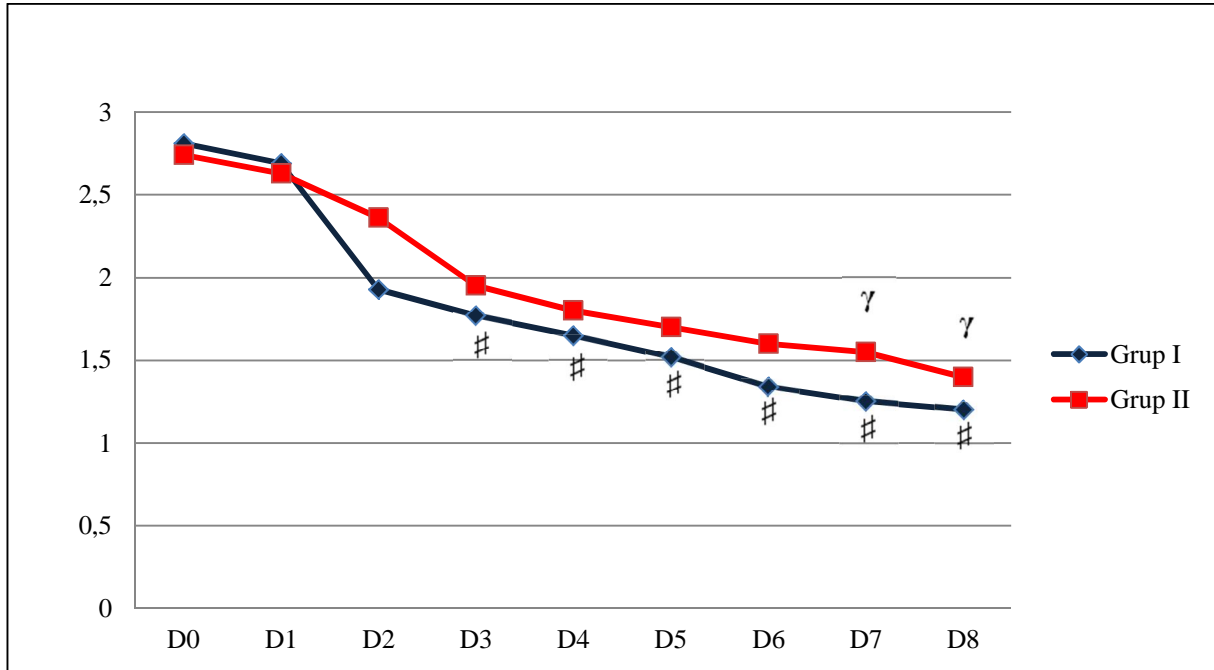
#### **Kan laktat düzeyleri:**

Takip dönemlerinde grupların kan laktat düzeyleri arasındaki değişimler **Grafik 9**'da gösterildi. Her iki grubun D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemleri arasında laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). D<sub>2</sub> döneminde ise laktat düzeyi Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p < 0,05$ ).

Her iki grubun laktat düzeyleri arasındaki değişimler kendi içinde, D<sub>0</sub> dönemindeki baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I**'de D<sub>1</sub> döneminde laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ( $p>0,05$ ), D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ( $p<0,05$ ).

**Grup II'** de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> dönemlerinde laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yokken ( $p>0,05$ ), D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ( $p<0,05$ ).



\*: Grup I ile Grup II arasında D<sub>2</sub> döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0,05$ )

#: Grup I' de D<sub>0</sub> dönemindeki baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında; D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ( $p<0,05$ ).

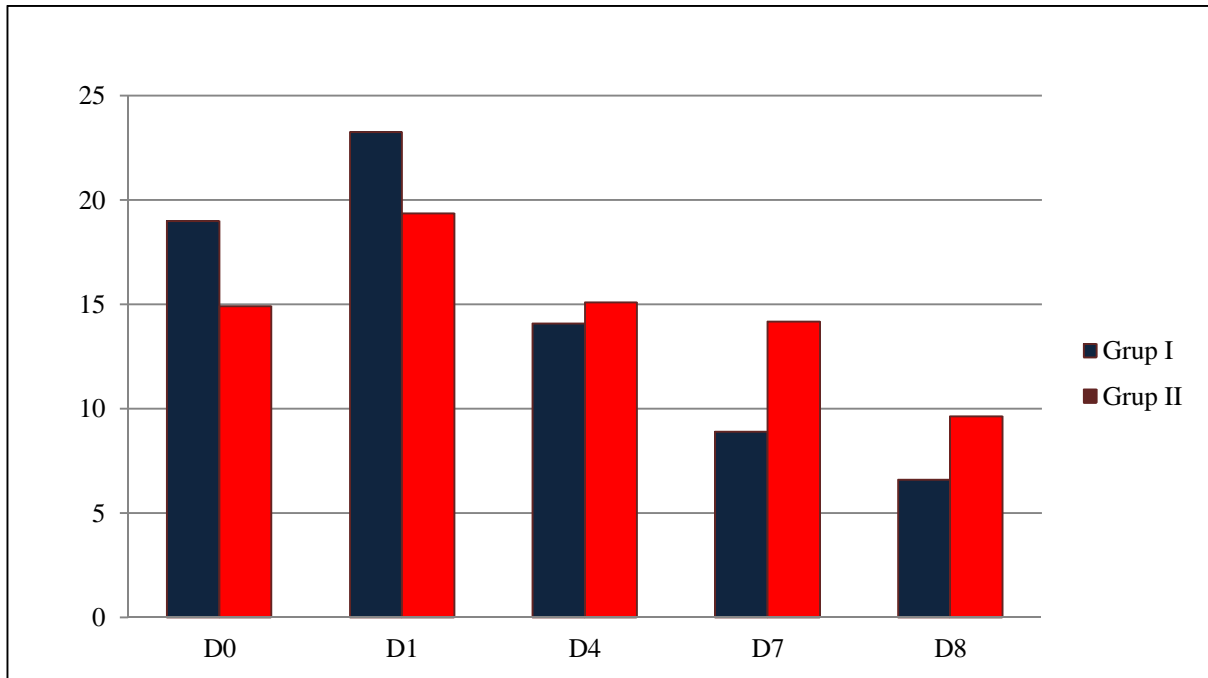
γ: Grup II' de D<sub>0</sub> dönemindeki baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında; D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ( $p<0,05$ ).

### Grafik 9. Kan Laktat Düzeyi

#### CRP (C-reaktif protein; mg/dl) düzeyleri:

D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> takip dönemlerinde grupların CRP (mg/dl) düzeyleri arasındaki değişimler **Grafik 10'**da gösterildi. Her iki grubun D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemleri arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).



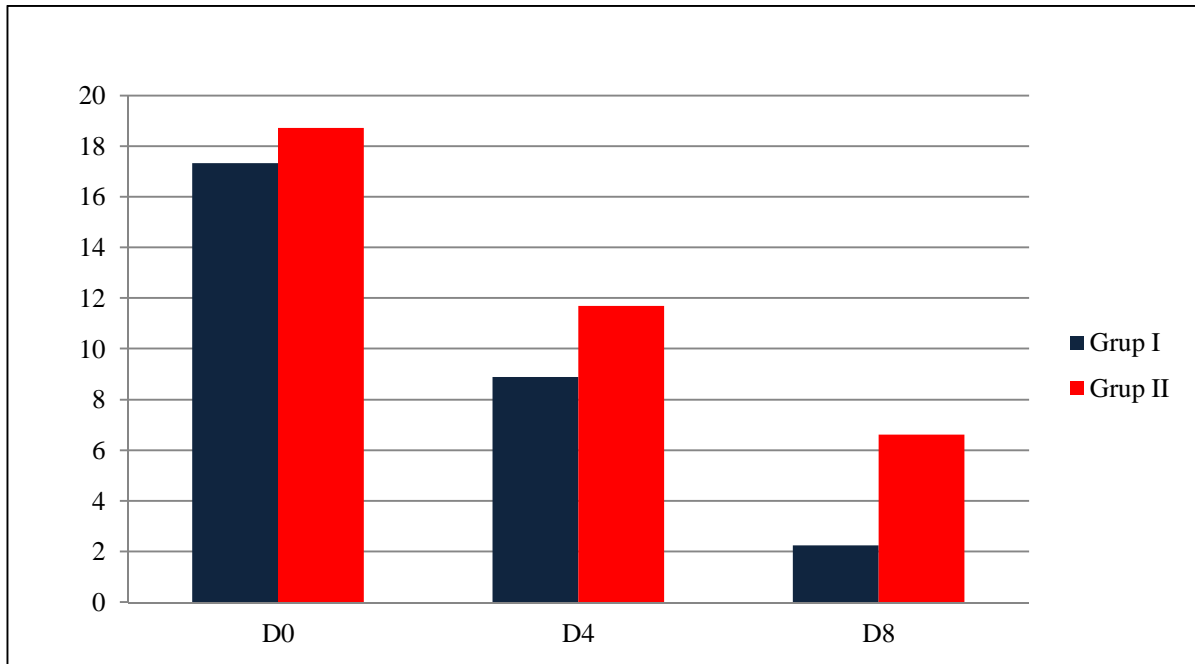


CRP; C-Reaktif Protein

### Grafik 10. C-Reaktif Protein Düzeyi

#### Prokalsitonin düzeyleri:

D<sub>0</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>8</sub> takip dönemlerinde grupların prokalsitonin düzeyleri arasındaki değişimler **Grafik 11**'de gösterildi. Her iki grubun D<sub>0</sub>, D<sub>4</sub> dönemleri arasında prokalsitonin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). D<sub>8</sub> dönemindeyse prokalsitonin değeri Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p = 0,011$ ).

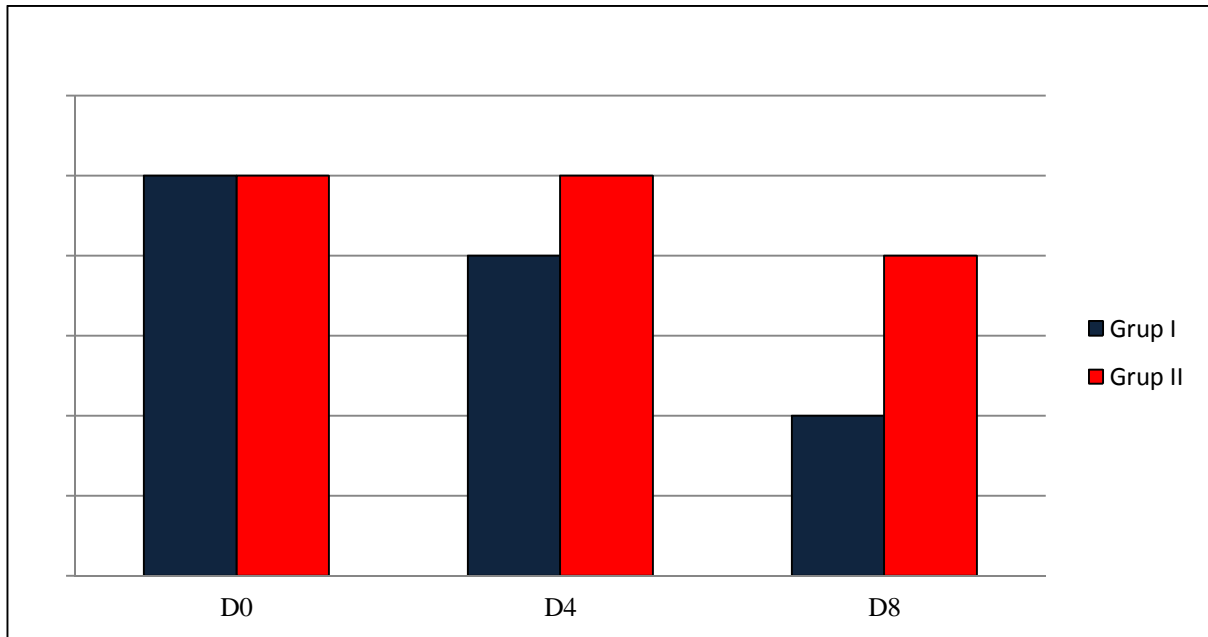


\*: Grup H ile Grup P arasında  $D_8$  döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0,011$ ).

#### Grafik 11. Prokalsitonin Düzeyleri

##### Yetmezlikteki organ sayıları:

$D_0$ ,  $D_4$ ,  $D_8$  takip dönemlerinde grupların yetmezlikteki organ sayılarının ortanca değerleri arasındaki değişimler **Grafik 12**'de gösterildi. Her iki grubun  $D_0$ ,  $D_4$  dönemleri arasında yetmezlikteki organ sayılarının ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).  $D_8$  dönemindeyse yetmezlikteki organ sayılarının ortanca değerleri Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p=0,011$ ).



\*: Grup I ile Grup II arasında D<sub>8</sub> döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0,011$ ).

### Grafik 12. Yetmezlikteki Organ Sayılarının Ortanca Değerleri

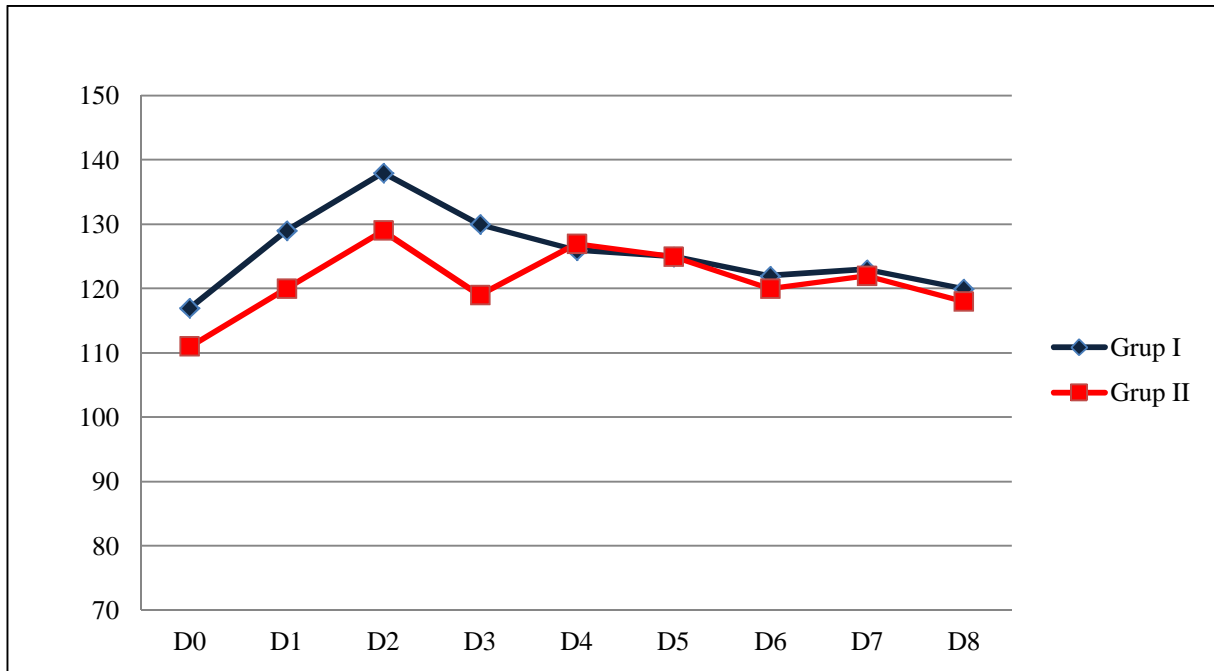
#### Kan glukoz düzeyleri:

Takip dönemlerinde grupların kan glukoz düzeyleri arasındaki değişimler **Grafik 13**'te gösterildi. Her iki grubun kan glukoz düzeylerinin D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemleri arasında kıyaslamasında Grup I'de Grup II'ye göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). D<sub>3</sub> döneminde ise kan glukoz düzeyi Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p<0,05$ ).

Her iki grubun kan glukoz düzeyleri arasındaki değişimler kendi içinde, D<sub>0</sub> dönemindeki baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I**'de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Grup II**'de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).



\*:Grup I ile Grup II arasında D<sub>3</sub> döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ ).

### Grafik 13. Kan Glukoz Düzeyleri

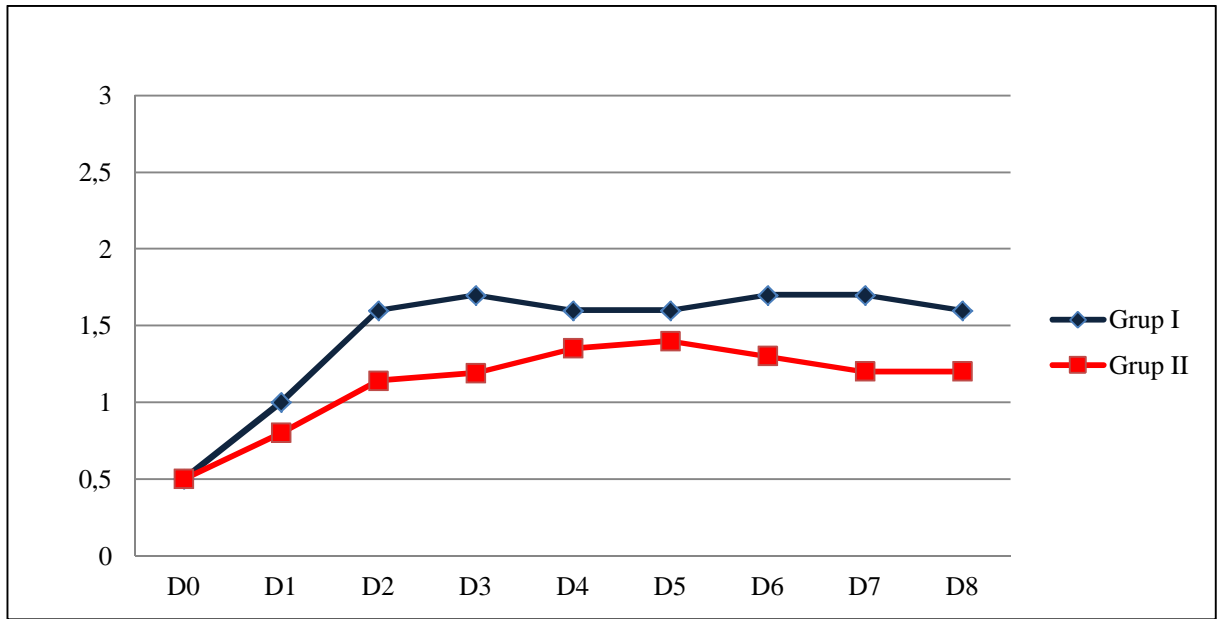
#### İnsülin dozları:

Takip dönemlerinde grupların kullanılan insülin dozları arasındaki değişimler **Grafik 14**'te gösterildi. Her iki grubun kullanılan insülin dozlarının D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemleri arasında Grup II' de Grup I'e göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). D<sub>0</sub> döneminde ise kullanılan insülin dozu Grup I'de Grup II'ye göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Her iki grubun kullanılan insülin dozlarının arasındaki değişimler kendi içinde, D<sub>0</sub> dönemindeki baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında;

**Grup I'**de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde kullanılan insülin dozlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ( $p < 0,05$ ).

**Grup II'**de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>8</sub> dönemlerinde kullanılan insülin dozlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ( $p < 0,05$ ).



**Grafik 14. Kullanılan İnsülin Dozu**

## 5. TARTIŞMA

Sepsis ve septik şok, teknolojideki gelişmelere ve yoğun bakım standartlarının artmasına rağmen günümüzde de insidansı artmakta ve yüksek mortalite ile seyretmektedir (5). Bu nedenle sağ kalımı artırmak için patofizyolojisindeki gelişmelerle beraber, değişik ilaçlar denenmektedir (11). Bu ilaçların başında steroidler gelir. Steroidler; enfeksiyon ve ağır stres altındaki hastalarda metabolizma, kardiyovasküler sistem ve immün sisteme etkileriyle, vücudun vereceği yanıtta çok önemli rol oynarlar (61).

Başlangıçta özellikle antiinflamatuvar etkileri nedeniyle 1990' ların başına kadar yüksek doz steroid kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda yüksek doz steroid kullanılmasının etkin olmadığı veya mortalite ve morbiditeyi artıran sekonder enfeksiyon, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon gibi komplikasyonları olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle septik şokta olan hastalara tedavi de yüksek doz steroid verilmesi bırakılmıştır (12,16-18).

Septik şokun adrenal yetmezlik veya sistemik inflamasyona bağlı glukokortikoid reseptör direnciyle ilişkili olduğunu bildiren yayınlarla birlikte (19,20), düşük doz kortikosteroid ile replasman tedavisine ilgi yeniden başlamıştır (9,16,18). Steroid tedavisinin septik şoktaki hastalara yararlı olup olmadığı, uygulanacak hastaların seçimi, hangi steroidin uygulanacağı ve tedavi süresiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Litaratürde, özellikle yeterli sıvı resüstasyonuna ve vazopressör verilmesine rağmen hipotansif seyreden septik şoktaki hastalara ACTH stimülasyon testi yapılarak, yeterli kortizol cevabı olmayan hastalarda adrenal yetmezlik düşünülmesi (15,20) ve bu hastalara düşük doz hidrokortizon tedavisi verilmesininin septik şoktan çıkış ve mortalite üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan; *Bollaert ve arkadaşlarının* (22) iki YBÜ'de (yoğun bakım ünitesi) yaptıkları prospektif, randomize, çift kör çalışmada, vazopressör tedavisine ihtiyaç duyan septik şoktaki 41 hasta çalışmaya alındı ve hastalara kısa ACTH stimülasyon testi uygulandıktan sonra, geç dönem septik şokta (septik şok

başladıktan 48 saat sonra) 20 hastaya günde üç defa intravenöz 100 mg/gün hidrokortizon tedavisi beş gün verilerek, sonuçları plasebo tedavi verilen 19 hastayla karşılaştırıldı. Çalışmanın sonucunda, şoktan çıkan hasta sayısının hidrokortizon alan grupta plasebo gruba göre anlamlı ölçüde arttığı (7 günde 15'i (68%) ve plasebo alanlardan 4'ü (21%) septik şoktan çıktı) ve mortalite oranının hidrokortizon tedavisi alan grupta (7 kişi (32%)), plasebo gruptan (12 kişi (63%)) daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Steroid tedavisi, ortalama 96 saatten (4 gün) sonra hemodinamiye olumlu etki yaptığı ve hastaların septik şoktan çıktığı bildirildi. ACTH stimülasyon testine cevap olup olmamasının hastalarda steroid tedavisinin sonuçlarına etki etmediği bildirildi (22).

*Briegel ve arkadaşlarının (62)* yaptığı tek merkezli, prospektif randomize, çift kör çalışmada vazopressör ihtiyacı olan septik şoktaki 40 hasta çalışmaya alınarak, geç dönemde (septik şok başladıktan sonra 72 saat içinde) hastaların 20' sine intravenöz 100 mg/30 dakikada bolus sonrasında vazopressör tedavi aldığı süre boyunca 0,18 mg/kg/saat, sonrasında da 0,08 mg/kg dozunda infüzyon tedavisi verilerek, aynı yolla % 0,9 NaCl (sodyum klorür) tedavisi verilen 20 hastalık plasebo grubuyla sonuçları karşılaştırılmıştır. Steroid tedavisi alan 20 kişiden 18'i (% 90) ve plasebo tedavi alan 20 kişiden 16'sı (% 80) septik şoktan çıktı. Hidrokortizon tedavisi alanların vazopressör ihtiyacının (ortanca 2 (1-6) gün), steroid tedavisi almayanlara göre (ortanca 7 (3-19) gün) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0,005). Her iki grubun hemodinamik verilerinin septik şok başladıktan sonraki beş günlük takibinde anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki grubun da kalp hızları düşmüş , ortalama arteriyel basınçları anlamlı olarak yükselmişti (p=0,01). Mortalite oranı ise hidrokortizon alan grupta (6 kişi % 20) plasebo tedavi alan gruptan (4 kişi % 20) düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

*Oppert ve arkadaşları (11)* tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, vazopressör bağımlı septik şoktaki 41 hastanın kısa ACTH stimülasyon testi yapıldıktan sonra kortizol düzeyinde 250 nmol/L'nin altında artış olanlar "cevapsız" (rölatif adrenal yetmezlikli), üstünde artış olanlar "cevaplı" olarak değerlendirildi. Rölatif adrenal yetmezliği olanlar tüm hastaların %63'ü idi. Sonrasında septik şokun erken döneminde hastaların 18'ine 50mg intravenöz bolus ve sonrasında vazopressör desteği kesilinceye kadar 0,18 mg/kg/saat infüzyonla hidrokortizon tedavisi verilerek sonuçları, plasebo verilen 23 hastanın sonuçlarıyla kıyaslandı. Vazopressör destek tedavisi

hidrokortizon alan grupta (ortanca 53 (35-96) saat), plasebo verilen gruba (120 (48-197) saat) göre anlamlı ölçüde daha kısaydı ( $p<0,02$ ). Şoktan çıkan (vazopressör desteğinin kesilmesine rağmen  $OAB > 70$ ) hasta sayılarının oranında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (hidrokortizon verilen grupta %73 plasebo verilen grupta % 79) ( $p=0,73$ ). Mortalite oranlarında da her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (hidrokortizon alanlarda % 39, plasebo alanlarda %48). Gruplar arasında kalp hızı ve ortalama arteryel basınçların septik şok sonrası 5 günlük takip sonuçlarına göre de değişiklik gözlenmediği bildirildi.

Fransa’da ondokuz yoğun bakım ünitesinde *Annane ve arkadaşları (21)* tarafından yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift kör, prospektif çalışmada, vazopressör bağımlı septik şokta 299 hastada, ana hedef olarak, düşük doz steroid tedavisinin mortaliteye etkisi araştırıldı ve 2002 yılında yayınlandı. Hastalara kısa ACTH stimülasyon testi uygulanarak, 250 µg ACTH verildikten sonra hastalardan kan alınıp kortizol ölçümleri yapıldı. Kortizol cevabı  $\leq 9$  µg/dL olan grup “kortizol cevabı olmayan grup” (rölatif adrenal yetmezliği olan hastalar) olarak kabul edilmiştir. Randomizasyon sonrasında tedavi grubuna giren hastalara şoktan sonra 8 saat içinde (erken septik şok) 200mg/gün hidrokortizon ile 50 µg/gün oral (nazogastrik tüpten) fludrokortizon yedi gün süre ile uygulanmıştır. Hastaların %77’sinin kortizol yanıtı yoktu (plasebo grubu: 115 hasta, tedavi grubu: 114 hasta); %23’ü ise kortizol yanıtı olan hastalardı (plasebo grubu: 34 hasta, tedavi grubu: 36 hasta). Sonuçta tüm hastalarda hidrokortizon tedavisi alanların vazopressör tedaviye ihtiyaç duydukları süre (7 gün), plasebo tedavi alanlara (9 gün) anlamlı ölçüde kısalmıştı ( $p=0,01$ ). Yoğun bakım ünitesinde mortalite oranları da; hidrokortizon alanlarda (% 60), plasebo tedavi alanlardan (%68) daha azdı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rölatif adrenal yetmezlikli olarak değerlendirilen, ACTH’a cevapsız hastalarda; steroid tedavisi alan grubun vazopressör desteğine ihtiyaç duyduğu süre (7 gün), plasebo verilen gruptan (10 gün) anlamlı olarak daha kısayken ( $p=0,001$ ), kortizol cevabı olan hastalarda anlamlı bir fark yoktu. Yoğun bakım ünitesinde mortalite oranları da ACTH’a cevapsız hastalarda; steroid tedavisi alan grupta (%58) plasebo tedavi alan gruptan (%70) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p=0,2$ ). Kortizol cevabı olan hastalarda ise yoğun bakımda mortalite oranlarında steroid tedavisi alanlarla (%67), plasebo alanlar (%59) arasında anlamlı bir fark görülmediği bildirildi.



*Sprung ve arkadaşlarının* oluşturduğu *CORTICUS* çalışma grubu (24) tarafından 9 ülkede, 52 yoğun bakım ünitesinde, yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen vazopressör ihtiyacı olan 499 hastada hidrokortizon tedavisinin etkilerinin araştırıldığı, *Anane ve arkadaşlarının*inkine benzer plasebo kontrollü, randomize, çift kör, prospektif geniş kapsamlı bir çalışma 2008 yılında yayınlandı. Bu çalışmada da tüm hastalara önce 250 µg ACTH intravenöz olarak verilerek kan kortizol düzeyindeki artış  $\leq 9$  µg/dL olan grup “kortizol cevabı olmayan grup” (rölatif adrenal yetmezliği olan hastalar) olarak kabul edildi. Randomizasyon sonrasında ise tedavi grubundaki 251 hastaya septik şok başladıktan sonra 72 saat içinde 200mg/gün hidrokortizon intravenöz yolla 5 gün verildi. Sonrasında 6 ile 8 gün 100mg/gün, 9 ile 11 gün 50 mg/gün intravenöz hidrokortizon verilerek steroid tedavisi stoplandı. 248 hastaya ise plasebo tedavi verilerek sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların % 46,7’sinin kortikotropine cevap yoktu (hidrokortizon grubu 125 hasta ve plasebo grubu 108 hasta); % 50,9’unda cevap vardı (hidrokortizon grubu 118 hasta ve plasebo grubu 136 hasta). Çalışmanın sonucunda, yoğun bakımda hastaların mortalite oranında, gruplar arasında (hidrokortizon tedavisi alan grupta %40,6 ve plasebo tedavi alan grup %36) anlamlı bir fark yoktu. Septik şoktan çıkan hastaların oranlarında da hidrokortizon tedavisi alan grupta (% 80) plasebo grubu (%74) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak septik şoktan çıkış süresi hidrokortizon alan grupta 3,3 gün (%95 CI, 2,9-3,9) ve plasebo tedavi alan grupta ise 5,8 gündü (%95 CI, 5,2-6,9) ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). ACTH stimülasyon testine cevabının olması veya olmamasının sonuçlar üzerine etkisi olmadığı ortaya konuldu.

Biz de çalışmamızda, *Anane ve arkadaşlarıyla*, *CORTICUS* çalışma grubu gibi *ACCP/SCCM* tanı kriterlerine göre (1) septik şokta (Sepsise sekonder, yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen sistolik kan basıncı < 90mmHg veya ortalama kan basıncı < 70 mmHg olması) ve sistolik kan basıncı, yeterli sıvı replasmanına ek olarak vazopressör (adrenalin, noradrenalin veya 5 µg/kg’ ın üzerinde dopamin) desteğine rağmen 1 saatten daha fazla 90 mmHg’ nin üzerine çıkmayan hastalarda düşük doz steroid tedavisinin etkisini araştırdık. Burada sunulan veriler diğer çalışmalardan farklı olarak retrospektif bir analizdir. 18 aylık sürede Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi’ne kabul edilen hastalardan kriterlere uygun olan toplam 60 hastanın 29’ una septik şokun başlangıcından en az 48 saat sonra 200 mg/gün intravenöz hidrokortizon ve 50 µg/gün oral (nazogastrik tüpten) fludrokortizon tedavisini 7 gün almışlardı (Grup I). 31 hasta steroid tedavisi

almamıştı (Grup II). Bu alandaki bazı çalışmalarda ACTH stimülasyon testi kullanılmış ve bir çalışmada ACTH'a cevapsız hastalarda steroid tedavisinin daha yararlı olduğu bildirilmiş (21) olmasına, adrenal yetmezliğin septik şok gelişiminde ve prognozunda önemli olduğunu bildiren yayınlar bulunmasına (19,20) rağmen bizim topladığımız verilerde 2008 yılı öncesi rutin ACTH stimülasyon testi yapılmamış olgular yer almakta ve 2007 yılının sonunda yayınlanan yeni klavuz esas alındığında steroid tedavisi başlamak için ACTH stimülasyon testinin şart olmadığı görüşü ağırlık kazandığından olgular test cevabına göre ayrılmamıştır. Çalışmalarda rölatif adrenal yetmezlik oranı %63 ile %77 arasında (11,21) bildirildiğinden hastalarımıza endike olduğu anda hidrokortizon tedavisi verildi. Ve 2008 yılından itibaren sepsis tedavi klavuzuna zemin hazırlayan *CORTICUS* gibi geniş bir çalışmada ACTH stimülasyon testine cevabının olması veya olmamasının steroid tedavisinin sonuçlarına etkisi olmadığı bildirilmesi ile 2008 *Sepsiste Sağ Kalım Klavuzunda*(10) düşük doz steroid verilecek hastalara, ACTH stimülasyon testinin yapılmasının önerilmemesi nedeniyle özellikle klavuz sonrası hidrokortizon tedavisi başlanacak hastalara ACTH stimülasyon testi rutin uygulanmamaktadır. Bunun sebebinin rölatif adrenal yetmezliğin septik şok gelişiminde ve prognozunda önemli olmaması değil, ACTH stimülasyon testine kortizol cevabının ölçülmesinde kullanılan yöntemdir. Çünkü, genellikle kullanılan kortizol ölçüm yöntemi olan radyoimmünoassay (RIA) total kortizolü ölçer. Serbest ve total kortizol arasındaki ilişki serum protein konsantrasyonu ile değişir. Bu yöntem bir referans metodla karşılaştırıldığı zaman (mass spektrometry) gerçek kortizol seviyesinin çok üstünde veya altında sonuç verebilir, bu da hastaların cevaplı veya cevapsız olarak ayrılmasını etkiler (10). Ayrıca kritik hastalarda kan kortizol düzeyinin arttığı bilinmesine rağmen olması gereken düzey net olarak bilinmemektedir (15).

Değerlendirmeye aldığımız hastalardan hidrokortizon tedavisi verilenler ve hidrokortizon tedavisi verilmeyenler arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, yoğun bakıma kabul nedeni, yoğun bakıma kabuldeki ek hastalıkları, sepsise neden olan primer odak, sepsise neden olan enfeksiyon ajanı, erken hedefe yönelik tedavi, intravenöz antibiyotik başlanması, sepsis tanısı aldıklarındaki SIRS kriterleri (vücut ısısı, kalp hızı, lökosit sayısı, solunum sayısı), sepsise girişte APACHE II skoru ve SOFA skorları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Septik şoktan çıkış kriteri (24 saatten uzun süre ortalama arteriyel basıncın vazopressör desteğine ihtiyaç duymadan 70 mmHg' nın üzerinde olması) diğer çalışmalarla ortak belirteç idi. Septik şoktan çıkan hastaların oranları hidrokortizon tedavisi

alan grupta (% 86,2; 25 hasta) ve hidrokortizon tedavisi almayan gruptan (% 80,6; 25 hasta) fazlaydı, bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Ancak septik şoktan çıkış ortalama süresi; hidrokortizon tedavisi alan hastalarda (ortalama  $4,9 \pm 1,3$  gün), hidrokortizon tedavisi almayanlara göre (ortalama  $7,1 \pm 2,7$  gün) daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Ve bu sonuçlar diğer çalışmalarla benzerdi.

Kriterlerimize uyan hastaların kalp hızı, ortalama arteryel basınç (OAB) ve santral venöz basınç gibi hemodinamik parametrelerin vazopressör tedavisinin başlamasından itibaren 9 günlük dönemde inceledik. Verileri incelenen hastaların kalp hızları hidrokortizon tedavisi alan grupta ve hidrokortizon tedavisi almayan grupta başlangıç gününe göre anlamlı şekilde düşerken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. OAB ise hidrokortizon tedavisi alan grupta başlangıç gününden, ikinci takip gününe kadar istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, üçüncü günden sekizinci güne kadar olan dönemler arasında ise artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hidrokortizon tedavisi almayan grupta ise başlangıç gününden üçüncü güne kadar olan takip dönemlerinde OAB'ı istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, üçüncü günden sekizinci güne kadar olan dönemler arasında ise artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm dönemlerde OAB hidrokortizon tedavisi alan hastalarda, almayanlardan yüksekti, ancak altıncı günün haricinde anlamlı değildi. OAB'ı 70 mmHg düzeyinde tutmak için incelediğimiz hastalara vazopressör olarak dopamin, noradrenalin ve dobutamin verilmişti. Hastaların dopamin ihtiyacı başlangıç gününe göre hidrokortizon tedavisi alan grupta ikinci ve üçüncü günlerde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, üçüncü günle dokuzuncu gün arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı. Hidrokortizon tedavisi almayan grupta başlangıç gününe göre iki ve dördüncü günler arasında ihtiyaç duyulan dopamin dozları istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, beşinci ve dokuzuncu takip günleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı. Ve özellikle altıncı ve dokuzuncu takip dönemlerinde ise dopamin ihtiyacı hidrokortizon tedavisi alan grupta, almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü. Noradrenalin için ihtiyaç duyulan doz başlangıç gününe göre her iki grupta da ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, beşinci ve dokuzuncu günler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı. Ancak iki grup karşılaştırıldığında, ikinci ve dokuzuncu günler arasında norepinefrin kullanımı hidrokortizon tedavisi verilen hastalarda, verilmeyenlere göre istatistiksel olarak

anlamli bir sekilde dusuikti. Kullanilan dobutamin dozlarl gruplar arasinda kiyaslandiginda tum takip donemlerinde hidrokortizon tedavisi alan grupta, almayan gruptan daha az olduğu goruldu. Bu veriler ihtiyaç duyulduğu donemdeki vazopressor ajanlarin dozlarinin hidrokortizon tedavisi alan hastalarda daha dusuk olmasi acısından Briegel (62) ve Oppert'in (11) calismalariyla benzer idi. Sonuçta biz, dusuk doz steroid kullanımının septik şoktan çıkış süresini kısaltarak, yani vazopressor ajanlara ihtiyaç olan süreyi azaltarak ve ihtiyaç olduğu donemde de kullanılan vazopressor dozunun dusuk olmasını saglayarak, septik şokta vazopressor ihtiyacını azalttđđ kanaatindeyiz. Bunun mekanizması tam olarak bilinmese de, steroid tedavisinin periferik damarların katekolaminlere yanıtını düzelttđđ, damar geçirgenliğini, tonusunu düzenledđđ, nitroz oksit üretimini azalttđđını bildiren yayınlar mevcuttur (61,63).

İncelediğimiz hastalarda mortalitenin gelişme zamanı bakımından hidrokortizon tedavisi alanlar (ortalama 22,6±17,1) ile hidrokortizon tedavisi almayanlar (ortalama 17,7±7,9) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi. Mortalite oranları açısından da iki grup arasında bir fark yoktu ancak hidrokortizon alanlarda (% 51,7), almayanlardan (% 67,7) daha düşükti. İncelediğimiz hastaların sonuçları septik şoktan çıkış süresi açısından diğer calismalarla benzerdi. Ancak mortalite oranlarımız hidrokortizon tedavisi alan ve almayan gruplarda *Annane ve arkadaşlarının* calismasıyla benzer hatta daha düşükti. *CORTICUS* calismasıyla ise gruplar arasında fark olmaması açısından benzerken, *CORTICUS* calismasında mortalite oranları daha düşükti. Bunun sebebi, calismaya alınan hastaların ortalama yaşları benzer olmasına rağmen ek hastalıkların *CORTICUS* calismasında (hipertansiyon %35, koroner arter hastalđđı %15, konjestif kalp yetmezliđđi %6, nörolojik hastalık %13 kronik akciğer hastalđđı %11, kanser %17, diyabet %21, kronik karaciğer hastalđđı %8, kronik böbrek yetmezliđđi %9) bizim calismamıza göre (hipertansiyon %56,7, koroner arter hastalđđı %36,7, konjestif kalp yetmezliđđi %11,7 nörolojik hastalık %21,7 kronik akciğer hastalđđı %25, kanser %15, diyabet %28,3, kronik karaciğer hastalđđı %3,3, kronik böbrek yetmezliđđi %33,3) daha düşük oran da olması olabilir.

Yakın zamanda *Russel ve arkadaşları* (64) tarafından yapılan VASST calismasında düşük doz kortikosteroid tedavisi alan ve almayan vazopressor bađđımlı septik şoktaki hastalarda, norepinefrin ve vazopresin infüzyonlarının tek başlarına ve birlikte etkilerine retrospektif olarak bakıldı. 28 günlük mortaliteyi kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda

vazopressin infüzyonunun (%35,9) kortikosteroide ek olarak norepinefrin infüzyonu (%44,7) yapılanlara göre anlamlı olarak düşürdüğü gözlemlendi. Ayrıca kortikosteroid + vazopresinin kombinasyonunun, norepinefrin + kortikosteroid kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, daha uzun sağ kalım, daha kısa septik şok süresi, daha az ventilatör desteği ve daha az böbrek yetmezliği sağladığı bildirildi. Ancak kortikosteroid olmaksızın tek başına vazopresin infüzyonu, norepinefrinle karşılaştırıldığında mortalite oranını artırdığı görüldü. Ayrıca düşük doz vazopresinin, birlikte kullanıldıklarında ihtiyaç duyulan norepinefrin dozunun azalmasını sağladığı, idrar çıkışını artırdığı ve böbrek fonksiyonlarını düzelttiği bildirildi.

*Oppert ve arkadaşlarının (11)* yaptığı çalışmada septik şok sonrası 6 günlük dönemde prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri takip edildi. Üçüncü ve dördüncü günlerde hidrokortizon alan grupta prokalsitonin düzeyi plasebo tedavi alan gruba göre yüksek, birinci, ikinci ve beşinci günlerde hidrokortizon alan grupta prokalsitonin düzeyi plasebo tedavi alan gruba göre düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel analiz bildirilmemişti. Biz de retrospektif analizlerimizde prokalsitonin, CRP ve lökosit düzeylerindeki değişimi takip ettik. Başlangıç, beşinci ve dokuzuncu günlerde hastaların prokalsitonin değerleri kaydedildi. Hidrokortizon tedavisi alan hastalar ile almayanların prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında; başlangıç ve beşinci günlerde, hidrokortizon alanlarda almayanlara göre prokalsitonin düzeyi düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dokuzuncu günde ise prokalsitonin düzeyi hidrokortizon alan hastalarda, almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p=0,011$ ). İncelemeye alınan hastaların CRP düzeyleri başlangıç, ikinci, sekizinci ve dokuzuncu günlerde kaydedildi. Başlangıç ve ikinci günlerde hidrokortizon tedavisi almayanlarda alanlara göre daha düşükken, beşinci, sekizinci ve dokuzuncu günlerde hidrokortizon verilen hasta grubunda, verilmeyen gruba göre azaldığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların lökosit sayımlarında gruplar arasında takip dönemlerinde anlamlı bir fark görülmedi. Her iki grupta da vazopressör başlangıç günü baz alındığında grup içi takip günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı. İnflamasyon parametreleri olan CRP ve lökosit sayımında gruplar arasında anlamlı bir fark olmamasının bu parametrelerin daha çok steroid tedavisi ile değilde uygun antibiyoterapi ile düşmesine bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

*Brigel ve arkadaşları (62)* laktat düzeylerini septik şok sonrası 6 gün takip ettiler ve hem hidrokortizon alan grupta hem de plasebo grubunda ilk güne göre anlamlı bir düşüş görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark yoktu. Bizim değerlendirmeye aldığımız hastaların laktat düzeyleri hidrokortizon tedavisi alanlar ve almayanlar arasında karşılaştırıldığında vazopressör başlangıç günü ve ikinci günde fark yokken, üçüncü günde hidrokortizon verilen grupta verilmeyene göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştü ( $p=0,04$ ). Sonraki dönemlerde de hidrokortizon tedavisi verilen grupta verilmeyene göre laktat düzeyleri daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca başlangıç gününe göre hidrokortizon alan grupta üçüncü günden başlayarak dokuzuncu güne kadar tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşerken, hidrokortizon almayan hasta grubunda başlangıç güne göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş yedinci günde başladığı tespit edildi. Buna verilere göre laktat düzeyinde düşüş hidrokortizon tedavisi alan hastalarda daha erken başlamıştı. Septik şokta laktat çoğunlukla hücresel hipoksiye ve anaerop glikolizin başlamasına bağlıdır ve iyi bir prognostik göstergedir (49). Septik şoktan çıkış dönemine doğru arteriyel tansiyonların artışı ve mikrosikülasyonun sağlamaya başlamasına bağlı olarak düştüğü ve hidrokortizon alan grupta septik şoktan çıkış süresi daha kısa olduğundan, daha erken düştüğü kanaatindeyiz.

*CORTICUS (24)* çalışmasında yoğun bakımda kalış sürelerinde gruplar arasında bir fark görülmediği (hidrokortizon alan grupta  $19\pm 31$  gün, plasebo tedavi alan grupta  $18\pm 17$  gün) bildirilmişti. Bizim verilerini incelediğimiz hastaların da yoğun bakımdan çıkış sürelerinde gruplar arasında fark yoktu (hidrokortizon tedavisi alan grupta  $28,1\pm 16,8$  gün, hidrokortizon tedavisi almayanlarda  $28,6\pm 22,9$  gün) ve bu açıdan da *CORTICUS* çalışmasıyla benzerdi.

*Briegel ve arkadaşlarının (62)* çalışmasında mekanik ventilatörde kalış süreleri septik şok sonrası hidrokortizon tedavisi alan grupta (ortanca 18 gün) plasebo gruba (ortanca 38 gün) göre daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim retrospektif analizimizde de mekanik ventilatörde kalış süreleri kıyaslandığında hidrokortizon alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (hidrokortizon alan grupta ortalama  $23\pm 15,6$  gün, almayan grupta ortalama  $25\pm 21,5$  gün).

Sepsise neden olan enfeksiyon kaynağı zamanla değişmiştir. 1990 yılından önce primer kaynak batın iken, son yıllarda akciğerler kaynak olmaya başlamıştır (39). Son çalışmalar pnömoninin sepsis ile en fazla ilişkili enfeksiyon olduğunu göstermiştir. Pnömoniyi intraabdominal enfeksiyon, kateter enfeksiyonu ve primer bakteremi ve idrar yolu enfeksiyonu takip etmektedir (40,41). *Hacettepe Üniversitesi'nde* (42) yapılan 1983-1989 yılları arasını kapsayan retrospektif bir çalışmada da, sepsis tanısı almış vakalar değerlendirilerek, sepsis için primer odak hastaların % 44,9'unda akciğer (pnömoni), %27,5'inde abdomen (intraabdominal cerrahi ve peritonit), % 13'ünde üriner sistem olduğu görüldü. *Anane ve arkadaşlarının* (21) çalışmasında primer odak hastaların % 65'inde akciğer, % 25'inde abdominoperitoneal, % 10'unda selülit, % 7'si üriner sistem ve % 35'i çoklu odaklı. Bizim çalışmamızda ise sepsis için primer odak hastaların %26,7'sinde akciğer enfeksiyonu (%10 nazokomiyal enfeksiyon, %16,7 ventrikülle ilişkili pnömoni), %11,7'sinde üriner sistem enfeksiyonu, %5'inde gastrointestinal sistem enfeksiyonu, % 6,7 yumuşak doku yara enfeksiyonu % 48,3'ü ise çoklu odaklı.

Sepsis ve septik şokun mikrobiyolojisi de zamanla değişmiştir. Geçmişte gram negatif organizmalar sıklıkla etkenken günümüzde gram pozitif ve gram negatif organizmaların oranı birbirine yaklaşmış, hatta gram negatif organizmalar daha fazla görülmeye başlamıştır. Ayrıca fungal enfeksiyonlara da daha fazla rastlanmaktadır (6,29). *Anane ve arkadaşlarının* (21) yaptığı çalışma da septik şok etkeni olarak % 28' inde gram pozitif bakteriler, % 27'sinde gram negatif bakteriler, % 26'sında mik, % 3'ünde mantar enfeksiyonu bulundu Ancak diğer çalışmaların aksine Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan çalışmada sepsis etkeni olarak gram negatif (%65,9) bakterilere, gram pozitif bakterilerden (%34,1) daha fazla bulunduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda sepsis etkeni olarak hastaların %16,7'sinde gram pozitif bakteriler, %50'sinde gram negatif bakteriler, %25'inde mik, %5'inde mantar enfeksiyonu olduğu görüldü. Bu ülkemizde yapılan çalışmayla benzerdi ancak bizim hastalarımız septik şokta ve yoğun bakımda olduklarından çalışmamızda mantar enfeksiyonunda görüldü ve bu da diğer çalışmalarla uyumluydu.

*Briegel ve arkadaşları* (62) hastaların organ yetmezliğini değerlendirmek için SOFA skorlarını septik şok sonrası 14 gün boyunca izlediler ve her iki grupta da takip boyunca her gün SOFA skorunun istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde düştüğünü bildirdiler. Hidrokortizon alan grup, plasebo grupla karşılaştırıldığında ilk gün dışındaki

takip dönemlerinde SOFA skoru daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. *Oppert ve arkadaşlarının* (11) yaptığı çalışmada da organ yetmezliğini değerlendirmek amacıyla SOFA skoru şok sonrası 6 gün izlendi. Hidrokortizon alan hastaların SOFA skoru, plasebo grubuna göre tüm günlerde daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu. Biz çalışmamızda APACHE II ve SOFA skorlarına septik şoka girişte ve septik şoktan çıkışta veya dokuzuncu günde baktık. Septik şoka giriş ve septik şoktan çıkış APACHE II skorları arasında her iki grupta anlamlı bir fark vardı. Gruplar arasında da ise fark yoktu. Septik şoka giriş ve septik şoktan çıkış SOFA skorları arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplar arasında SOFA skorları karşılaştırıldığında; şok öncesi SOFA skorlarında anlamlı bir fark yokken septik şok sonrası SOFA skoru hidrokortizon alan grupta ( $7,1 \pm 2,4$ ), almayan gruba ( $8,8 \pm 2,6$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ( $p=0,02$ ). Briegel'in çalışması ve Oppert'in çalışmasının sonuçlarının bizimkinden farklı çıkmasının nedeninin, biz değerlendirmemizi septik şok başlangıcıyla septik şoktan çıkış dönemi arasında yaparken onların takip dönemlerinde yapmış olmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Aynı zamanda biz yetmezlikteki organ sayılarını vazopressör başlangıç günü, beşinci ve dokuzuncu günlerde 2001 ACCP/SCCM toplantısı kriterlerine göre değerlendirdiğimizde; başlangıç günü (Hidrokortizon tedavisi alan hastaların yetmezlikteki organ sayısı ortanca 5 (3-7), hidrokortizon tedavisi almayan hastaların yetmezlikteki organ sayısı ortanca 5 (3-7)) ve beşinci günlerde (Hidrokortizon tedavisi alın hastaların yetmezlikteki organ sayısı ortanca 4 (1-8), hidrokortizon tedavisi almayan hastaların yetmezlikteki organ sayısı ortancası 5 (1-6)) gruplar arasında yetmezlikteki organ sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, dokuzuncu günde hidrokortizon tedavisi verilen grupta yetmezlikteki organ sayısı (ortancası 2(0-4)), hidrokortizon verilmeyen hastalardan (ortancası 4 (0-7)) daha azdı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (0,01). Bu verilere göre düşük doz steroid tedavisinin yetmezlikteki organ sayısını azalttığı ve organ disfonksiyonu üzerine olumlu etkisi olduğu kanaatindeyiz. *Keh ve arkadaşları* (25) tarafından düşük doz steroidin septik şoktaki hastaların immün sistemine etkisini araştıran cross-over çalışmanın sonucu olarak, düşük doz steroid kullanımının septik şoktaki hastada hemodinamik cevabı düzelttiği, sistemik inflamasyonu inhibe ettiği, antiinflamatuvar cevabı artırdığı ve Th-1 ile ilişkili immün cevabı düzelttiği bildirildi. Böylece düşük doz steroid tedavisinin septik şoktaki hastalarda mikrosirkülasyonu düzelterek, organ yetmezliğine olumlu etkisi olabilir.



*Oppert ve arkadaşlarının (11)* çalışmasında serum glukoz düzeyi ve günlük insülin kullanımına da bakılmıştı, hidrokortizon alan grupla karşılaştırıldığında plasebo tedavi alan grupta serum glukoz seviyesinin daha yüksek olduğunu görüldü. Başlangıç gününe göre diğer günlerde her iki grupta da anlamlı bir değişim yoktu. İnsülin, hidrokortizon alan grupta ilk gün dışında, diğer günlerde kullanılırken, plasebo grubun ortalama insülin ihtiyacının sıfıra yakın olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda ise her iki grubun kan şekeri düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında hidrokortizon almayan grupta, alan gruba göre tüm takip dönemleri arasında daha düşük olmasına rağmen, dördüncü gün haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Dördüncü günde ise kan şekeri düzeyi hidrokortizon almayan grupta, alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p<0,05$ ). Her iki grubun kan şekeri düzeyleri arasındaki değişimler kendi içinde, vazopressör başlangıç günü baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında iki grupta da anlamlı bir fark yoktu. Her iki grubun arasında kullanılan insülin dozları karşılaştırıldığında, tüm takip günlerinde hidrokortizon almayan grupta, alan gruba göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grubun kullanılan insülin dozlarının arasındaki değişimler kendi içinde, vazopressör başlangıç günü baz alınarak diğer takip dönemleriyle kıyaslandığında iki grupta da tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. Kontrolsüz hiperglisemi veya hipoglisemi görülmedi. Bu sonuçlara göre hastalarımızda septik şok ve/veya steroid kullanımının kan şekerini yükselttiği, ancak regüle edebildiğimizi gördük.

Steroid kullanımıyla psikoz, immünsupresyona bağlı sekonder enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama, nöropati, miyopati gibi nöromusküler yan etkiler gelişebilir. Düşük doz steroid tedavisiyle plasebo tedaviyi karşılaştıran *CORTICUS* çalışmasında (24) süperenfeksiyon, hipernatremi, hiperglisemi gibi yan etkilerin görülme oranının düşük doz steroid tedavisiyle plasebo gruba göre arttığı bildirildi. *Anane ve arkadaşlarının (21)* benzer çalışmasında ise düşük doz steroid kullanımının plasebo tedavi verilenlere göre yan etki insidansını artırmadığı bildirildi. Bizim çalışmamızda da benzer olarak süperenfeksiyon gelişme oranında gruplar arasında fark yoktu. Gastrointestinal kanama, verilerini incelediğimiz hastalarda tespit edilmedi. Bizim ve *Anane' nin* çalışmasının sonuçları benzerdi, *CORTICUS* çalışmasında ise yan etki görülme sıklığının düşük doz steroid tedavisi alan hastalarda, almayanlara göre artmasının sebebi; *CORTICUS* çalışmasında da günlük verilen hidrokortizon dozu bizim ve *Anane' nin* çalışmasına

benzer olmasına rağmen, hidrokortizonun aşamalı ve uzun sürede sonlandırılması sebebiyle hastalara daha uzun süre steroid verilmesi olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak vazopressör bağımlı septik şoktaki hastalarda düşük doz steroid kullanımının vazopressör ihtiyacını azalttığı ve yetmezlikteki organlara olumlu etkisi olduğu ve bu nedenle de kullanımının faydalı olduğu görüşündeyiz.

## 6. SONUÇLAR

Verilerini incelediğimiz vazopressör bağımlı septik şok hastalarında düşük doz steroid tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri;

- **Düşük doz steroid tedavisi verilen hastaların (ortalama  $4,9\pm1,3$  gün), verilmeyenlerden ( $7,1\pm2,7$  gün) daha kısa zamanda septik şoktan çıktıkları görülmüştür.**
- **Ortalama arteryel basıncı 70 mmHg düzeyinde tutmak için gereken norepinefrin, dopamin ve dobutamin dozları düşük doz steroid tedavisi verilen hastalarda, verilmeyenlere göre önemli ölçüde düşük olduğu görüldü. Ve düşük doz steroid tedavisinin vazopressör ihtiyacını azalttığı düşünüldü.**
- **Septik şok sonrası steroid tedavisi alan grupta, almayana göre SOFA skoru ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştü. Yetmezlikteki organ sayısının da steroid tedavisi alan grupta şok sonrası 9. günde azaldığı görüldü.**
- **Arteryel laktat düzeyi de düşük doz steroid alan grupta, almayana göre daha erken düşmeye başladığı tespit edildi. Bu verilere göre düşük doz steroid tedavisi ile septik şokun etkilediği organlarda perfüzyonun daha erken düzelmeye başladığı, organ yetmezliğinin azalmasında düşük doz steroid tedavisinin olumlu etkisi olduğu düşünüldü.**

Verilerini incelediğimiz vazopressör bağımlı septik şok hastalarında düşük doz steroid tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan etkileri;

- **Düşük doz steroid tedavisi alan hastaların, almayanlara göre mortalite oranı daha düşük, mortalite gelişme zamanı daha uzun ve septik şoktan çıkma oranı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.**
- **Steroid tedavisi alan hastaların almayan almayanlara göre, mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duydukları süre daha kısaydı.**

- Hastaların hiçbirinde hipoglisemi veya kontrol edilemeyen hiperglisemi görülmedi, kan şekeri düzeylerinde anlamlı bir fark yoktu. İnsülin ihtiyacı steroid alan grupta daha fazla olmasına rağmen bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Süperenfeksiyon ve gastrointestinal kanama gibi steroid kullanımıyla ilişkili yan etkilerin görülme sıklığında da düşük doz steroid tedavisi ile artma görülmedi.

## 7. ÖZET

### SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA DÜŞÜK DOZ STEROİD TEDAVİSİ VE BU TEDAVİNİN VAZOPRESÖR İHTİYACINA ETKİSİ

Bu çalışmada, vazopressör bağımlı septik şok hastalarında düşük doz steroid tedavisini (200mg – 300mg / gün hidrokortizon) ve vazopressör ihtiyacına etkisini araştırmayı amaçladık.

Etik kurul izni alındıktan sonra, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi' nde 2007-2009 yılları arasında yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. 16 yaşından büyük, en az bir saat yeterli sıvı replasmanına ve vazopressör desteğine rağmen, sistolik arteriyel basıncı 90 mmHg' nın altında olan düşük doz steroid tedavisi verilen ve verilmeyen 60 hasta bulundu. Hastalar düşük doz steroid tedavisi alan (n=29) ve steroid tedavisi almayanlar (n=31) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların, demografik verileri, yoğun bakımda kalış süreleri, mekanik ventilatör destek süreleri, yoğun bakıma kabul nedenleri, yoğun bakıma kabul edildiklerinde ki ek hastalıkları, APACHE II ve SOFA skorları, enfeksiyon odağı, mikrobiyolojik inceleme sonuçları, intravenöz antibiyotik başlama zamanı, septik şoktan çıkış ve zamanı, mortalite ve zamanı, süperenfeksiyon, gastrointestinal kanama gibi steroid yan etkileri kaydedildi. Belirlenen takip dönemlerine uygun olarak, ortalama arteriyel basınçları, kalp hızları, santral venöz basınçları, vazopressör (norepinefrin, dopamin, dobutamin) dozları, lökosit sayıları,arteriyel laktat, CRP, prokalsitonin ve glukoz düzeyleri ve verilen insülin dozu ile yetmezlikteki organ sayıları takip formuna kaydedildi. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak düşük doz steroid tedavisinin vazopressör bağımlı septik şok hastalarında vazopressör destek ihtiyacını azalttığı bulunmuştur.

## **8. SUMMARY**

### **LOW DOSE STEROID TREATMENT FOR SEPTIC SHOCK AND EFFECTS OF THIS TREATMENT ON VASOPRESSOR REQUIREMENT**

In this study, we aimed to investigate the low dose steroid treatment (200mg – 300mg / day) and its effects on vasopressor requirement in patients with septic shock.

After obtaining Ethical permission, the documents of patients that admitted to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital Anesthesiology and Reanimation ICU (Intensive Care Unit) between April 2007 to January 2009 were searched retrospectively. Sixty patients who were sixteen years old or older and systolic arterial blood pressure lower than 90 mmHg for at least one hour despite adequate fluid replacement and vasopressor support, were found and enrolled in the study. 29 of patients were received low dose steroid therapy and 31 of them not received. And we categorized patients into this two group. Demographic data, length of stay in ICU, ventilatory support time, cause of ICU admission, prior or preexisting disease, APACHE II and SOFA scores, site of infection, microbiologic examination results, performed intravenous antibiotherapy, reversal of septic shock and its time, mortality in ICU and its time with complications of steroid treatment like superinfection and gastrointestinal bleeding of these patients were recorded. Mean arterial pressures, heart rates, central venous pressures, vasopressor (norepinephrine, dopamine and dobutamine) doses, leukocytes, arterial lactate, CRP, procalcitonin, blood glucose levels and received insulin doses and growing number of organ failure follow up periods were determined before and recorded. The data were statistically analyzed.

As a result, low-dose steroid therapy was found to reduce vasopressor support requirement in patients with vasopressor dependent septic shock.

## 9. KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American Collage of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
3. Moreno R, Afonso S, Fevereiro T. Incidence of sepsis in hospitalized patients. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:346-50.
4. Kung HC, Hoert DL, Xu J, Murphy SL: Deaths: final data for 2005. In National vital statistics reports Volume 56. No. 10. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2008.
5. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460–467.
6. 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; 348: 1546–1554.
7. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:3-9.
8. Annane D, Bellissant E, Cavallion JM. Septik shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
9. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32(9):1928-48.
10. Dellinger P.R, Levy M.M, Carlet J.M. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327
11. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457–64.

12. Sprung CL, Goodman S, Weiss YG. Steroid Therapy of Septic Shock. *Crit Care Clin* 2009; 25:825–834
13. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Critical Care* 2004;8:122-129.
14. Allary J, Annane D. Glucocorticoids and sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2005;71:759-68
15. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-145.
16. Djillali Annane; Eric Bellissant; Pierre-Edouard Bollaert; et al Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Systematic Review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-2375
17. Keh D, Goodman S, Sprung C. Corticosteroid Therapy in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2004;25(6):713-719
18. Mineci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
19. Annane D, Sebille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;283:1038-45.
20. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*. 1996;22:894-9.
21. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–871
22. Bollaert PE, Charpentier C, Levy S, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645–50.
23. Cicarelli DD, Viera JE, Martin Besenor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007;125:237–41.
24. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al, for the Corticus Study Group. The CORTICUS randomized, double-blind, placebo-controlled study of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111–24.



25. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):512–20.
26. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858–873.
27. Ho KM, Lee KY, Williams T. Comparison of APACHE II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia* 2007;62:466-73
28. Freitas FGR, Salomao R, Tereran N, Mazza BF et al. The impact of duration of organ dysfunction on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. *Clinics* 2008;64:483-8
29. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study *Crit Care Med*. 2006; 34:344-53
30. Kajdacy Balla Amaral AC, Andrade FM, Vincent JL. Use of sequential organ failure assesment score as a severity score. *Intensive Care Med* 2005;31:243-249
31. Ferreria FL, Bota DP, Bross A, Melot C. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association* 2001;286:1754-8
32. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar, Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* 2009;25 83–101
33. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Med* 2006;32:2077
34. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
35. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
36. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:3-9.
37. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007, 35:1244-1250

38. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data
39. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078–2086.
40. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 77–84.
41. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997;278: 234–240
42. Tanrıöver M.D, Güven G.S, Sen D, Ünal S, Uzun O. Epidemiyoloji and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:315-322
43. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-713.
44. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348/2:138-150.
45. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Br Med J* 2003; 326: 262-266.
46. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:291-304.
47. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
48. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
49. Cinel I ve Dellinger RP. Sepsisin patogenezinde ve yönetimindeki gelişmeler. *Current Opinion in Infectious Diseases (Türkçe Baskı)* 2007; 3(2):146-157
50. Carpenter A, Plum B.: *Cecil Essentials of Medicine* Fourth ed. Türkçesi (Çev.M.Pınar) Nobel Kitabevi, 2000, s.679
51. Rice TW, Wheeler AP. Clinical pearls severe sepsis. *Infect Med* 2003; 20(4):184-193.
52. Ware LB, Mathay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2000; 342(18):1334-1349.

53. Vincent JL. International Sepsis Forum. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27 (Suppl 1):80-92.
54. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes ARJ. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med*. 1998;26: 260-5.
55. Martin C, Perrin G, Saux P, et al. Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med* 1994;20: 444-7.
56. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23: 282-7.
57. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32(9):1928-48.
58. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary study. *Intensive Care Med* 1997;23:664-70.
59. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:654-8.
60. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120(3):989-1002.
61. Allary J, Annane D. Glucocorticoids and Sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:759-68
62. Briegel J, Frost H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
63. Annane D, Bellissant E, Seville V, et al: Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:589-597
64. Russel J.A, Walley K.R, Gordon A.C, et al: Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37 (3): 811-818