



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPSİSTE PLAZMAFEREZ TEDAVİSİNİN PIHTILAŞMA
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. LEYLAGÜL KAYNAR

KAYSERİ 2005



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPSİSTE PLAZMAFEREZ TEDAVİSİNİN PIHTILAŞMA PARAMETRELERİ

ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. LEYLAGÜL KAYNAR

Danışman
Doç. Dr. MUHAMMET GÜVEN

KAYSERİ 2005

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
I-SEPSİS ve SEPTİK ŞOK	
I-1. Tanımlar.....	3
I.2. Epidemiyoloji.....	4
I.3. Etiyoloji.....	5
I.4. Patogenez ve patoloji.....	5
1.4.a.Konağa ait faktörler.....	5
1.4.b.Mikroorganizmaya ait faktörler.....	6
I.5.Sepsis ve Pıhtılaşma Sistemi.....	7
I.6. Sepsiste fizyolojik antikoagulanlar.....	8
I.6.a.Protein C Yolu.....	8
I.6.b.Antitrombin III.....	10
I.6.c.Doku faktör yolu inhibitörü.....	10
I.6.d.Fibrinolitik Sistem.....	10
I.7.Sepsiste Endotelial Hücre Disfonksiyonu ve Koagulopati.....	11
I.8.Sepsiste Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma.....	12
I.9.Pıhtılaşma ve İnflamasyon.....	12
I.10. Klinik belirti ve bulgular.....	12
I.11. Laboratuvar bulguları.....	13
I.12. Ayırıcı Tanı	15
I.13. Tedavi	15
II. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ.....	17
II.1. Tanımlar ve Sınıflamalar.....	17
II.2. Teknik.....	18

II.3. Plazma değişim hacmi hesaplanması.....	19
II.4. İşlem süresi ve sıklığı.....	20
II.5. Venöz erişim.....	21
II.6. Endikasyonlar.....	21
II.7. Replasman sıvıları.....	22
II.7.1. Albümin.....	22
II.7.2. Taze Donmuş Plazma.....	23
II.7.3. Hidroksietilstarch.....	23
II.8. Komplikasyonlar.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	30
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR.....	53
EKLER	65
TEZ ONAY SAYFASI	66

TEŐEKKÖR

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan sevgili anne ve babama, beni her zaman destekleyerek zor anlarımda hep yanımda olan eşim Süleyman KAYNAR'a ve bana yaşama sevinci verdiği için biricik kızım Gülara KAYNAR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Muhammet GÜVEN, Yard. Doç. Dr. Fevzi ALTUNTAŐ ve Yard. Doç. Dr. Bülent ESER'e, teşekkür ederim.

Dr Leylagöl KAYNAR

Kayseri-2005

KISALTMALAR

1. AABB : American Association of Blood Banks
2. ABY : Akut böbrek yetmezliği
3. ADRESS : The Administration of Drotrecogin alfa (activated) in early stage severe sepsis
4. APACHE : The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis
5. APC : Aktive protein C
6. aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
7. ASFA : American Society For Apheresis
8. AT : Antitrombin III
9. F : Faktör
10. F a : Aktive faktör
11. FDA : Food and Drug Administration
12. FDP : Fibrin yıkım ürünleri
13. Ig : İmmünglobulin
14. IL : İnterleukin
15. PAF : Platelet aktive edici faktör
16. PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
17. PT : Protrombin zamanı
18. rhaPC : Recombinant aktive protein C
19. SIRS : Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
20. TFPI : Doku faktör yolu inhibitörü
21. TPD : Terapötik plazma değişimi
22. TNF : Tümör nekroz faktör
23. TT : Trombin zamanı
24. TTP : Trombotik Trombositopenik Purpura
25. TXA₂ : Tromboksan A₂
26. VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü
27. YDP : Yaygın damar içi pıhtılaşma

Tablo Listesi:	Sayfa No
Tablo 1 : Konak Savunma Mekanizmaları	6
Tablo 2 : Sepsiste Endojen Mediyatörler	7
Tablo 3. Terapötik Plazma Değişimi İle Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler	18
Tablo 4. Aferez Prensipleri	19
Tablo 5. TPD’de Tedavi Süresi	20
Tablo 6. Tpd İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler	21
Tablo 7. Tpd’nin Bazı Hastalıklardaki Endikasyon Kategorileri	22
Tablo 8. Taze Donmuş Plazmanın Pıhtılaşma Parametreleri	23
Tablo 9. Aferez Komplikasyonları	24
Tablo 10. Sepsis Kriterleri	25
Tablo 11. Ağır Sepsisin Tanımı	26
Tablo 12. Septik Şok Tanımı	26
Tablo 13. Çalışmaya Alınma Kriterleri	26
Tablo 14. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	27
Tablo 15. “The International Society Of Thrombosis And Hemostasis ” Komitesine Göre YDP Kriterleri	28
Tablo 16. Hasta Özellikleri	31
Tablo 17. TPD Öncesi Tam Kan Sayımı Değerleri	33
Tablo 18. TPD Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 19. TPD Sonrası Tam Kan Sayımı Değerleri	35
Tablo 20. TPD Öncesi Koagulasyon Parametreleri	38
Tablo 21. TPD Öncesi ve Sonrası Koagulasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 22:Terapotik Plazma Değişimi Sonrası Koagulasyon Parametreleri	40

ÖZET

AMAÇ: Sepsis ve çoklu organ yetmezliği uygun antibiyotik tedavisi, hemodinamik destek ve hasta takibinde kaydedilen düzelmelere rağmen halen yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Organ yetmezliğinin eşlik etmiş olduğu ağır sepsis, vücudun enfeksiyona göstermiş olduğu genel inflamatuvar ve prokoagulan cevap nedeniyle meydana gelir. Karışık olaylar zincirinde, bakteri toksinleri, sitokin ve mediyatörler organ yetmezliğine katkıda bulunur. Bu çalışmada, terapötik plazma değişimi ile bu mediyatörlerin uzaklaştırılması ve plazmada eksikliği oluşan bazı maddelerin yerine konulmasıyla pıhtılaşma parametrelerinde meydana gelebilecek değişiklikler incelendi.

HASTALAR ve METOD: Kasım 2003 tarihinden haziran 2005 tarihine kadar, ağır sepsis ve septik şoklu 24 hasta çalışmaya alındı. Bütün hastalar geleneksel sepsis tedavisi aldı. İlave olarak, hastaların hepsine tanı konulduktan sonra 24 saat içinde bir kez taze donmuş plazma ile plazmaferez yapıldı. Plazmaferez tedavisi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde PT, PTT, trombin zamanı, D-dimer, fibrinojen, protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri çalışıldı. Aynı zamanda, hastalar tedaviden önce ve sonra yaygın damar içi pıhtılaşması için değerlendirildi.

BULGULAR: Plazmaferez tedavisi sonrası başlangıç değerlerine göre hemoglobin, lökosit ve platelet sayılarında azalma (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$), PT, PTT ve trombin zamanında ($p=0,626$, $p=0,002$, $p=0,258$) uzama meydana geldi. D-dimer ve fibrinojen düzeyleri azaldı ($p <0,001$, $p= 0,013$). Protein C, protein S ve antitrombin III seviyelerinde artış gözlemlenildi ($p=0,005$, $p=0,004$, $p=0,492$). Yaygın damar içi pıhtılaşması görülme yüzdesinde önemli değişiklik yoktu.

SONUÇLAR: Sonuç olarak, plazma değişimi pıhtılaşma parametrelerini etkiler. Ağır sepsis ve septik şokta eksikliği oluşan antikoagulan maddeleri yerine koymak ve fibrinojen yüksekliğini azaltmada plazma değişimi etkilidir. Geleneksel tedavi yöntemlerine ilave olarak uygulanacak plazma değişimi ile sepsis ve septik şokta oluşan prokoagulan durum iyileştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, septik şok, terapötik plazma değişimi, pıhtılaşma sistemi.

THE EFFECTS OF PLASMAPHERESIS THERAPY ON COAGULATION PARAMETERS IN THE CASES OF SEPSIS

ABSTRACT

OBJECTIVE: Sepsis and multiple organ failure still have high morbidity and mortality, despite the adequate antibiotic therapy, hemodynamic resuscitation and improved patient care. Severe sepsis, defined as sepsis associated with acute organ dysfunction, results from a generalized inflammatory and procoagulant response to an infection. In a complex chain of events, bacterial toxins, cytokines and mediators contribute to multiple organ failure during sepsis. In this study, possible changes of coagulation parameters through removing these mediators and replacing some deficient substances in plasma by therapeutic plasma exchange have been investigated.

PATIENTS AND METHODS: From November 2003 to June 2005, twenty four patients with severe sepsis and septic shock were eligible. All patients received conventional sepsis therapy. Additionally, all patients were performed therapeutic plasma exchange once within twenty four hours of diagnosis. On blood samples which were taken before and after plasma exchange, studies of complete blood count, PT, PTT, thrombin time, D-dimer, fibrinogen, protein C, protein S and antithrombin III were carried out. At the same time patients evaluated for Disseminated intravascular coagulation (DIC) before and after the treatment.

RESULTS: After plasma exchange, counts of hemoglobin, leucocyte and platelet decreased ($p < 0,001$, $p = 0,006$, $p < 0,001$). PT, PTT and thrombin time elonged ($p = 0,626$, $p = 0,002$, $p = 0,258$). Levels of D-dimer and fibrinogen decreased ($p < 0,001$, $p = 0,013$). Levels of protein C, protein S and antithrombin III elevated ($p = 0,005$, $p = 0,004$, $p = 0,492$). Percentage of overt DIC did not change significantly before and after treatment.

CONCLUSIONS: In conclusion, our data suggested that plasma exchange affects coagulation parameters. In cases of severe sepsis and septic shock plasma exchange is effective in replacing decreased physiological anticoagulant factors as protein C deficiency and in reducing elevated level of fibrinogen. In addition to the conventional treatment methods, application of plasma exchange may improve dominant procoagulant state which may form in cases of severe sepsis and septic shock.

Key words: Sepsis, septic shock, therapeutic plasma exchange, coagulation cascade.

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, konağın enfeksiyona verdiği sistemik inflamatuvar yanıttır (1,2). Sepsise neden olan organizmalara karşı etkili antibiyotiklerin kullanılmasına ve yoğun bakım ünitelerinde uygulanan destek tedavilerine rağmen mortalite oranı hala yüksektir (3-6). Bu nedenle, sepsisli hastalarda yeni tedavi seçenekleri geleneksel tedavi yöntemlerine ilave olarak araştırılmaktadır (7-10).

Sepsiste mikrobiyolojik endotoksin ve ekzotoksinlerin, bazı medyatörlerin salınımına neden olduğu ve bunların sepsisteki patofizyolojik olaylardan sorumlu olduğu bilinmektedir (1,12-16). Bakteriyel toksinler ve bunların etkisiyle oluşan sitokinler pıhtılaşma sistemi ve kompleman sistemi, fibrinolizis, lökosit ve trombositlerin aktivasyonuna neden olabilmekte ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. Sonuçta yaygın damar içi pıhtılaşması ve çoklu organ yetmezliği sendromu gelişmektedir (17-20). Bu toksik maddelerin etkilerinin önlenmesinin veya kan düzeylerinin azaltılmasının sepsisteki organ yetmezliğini azaltabileceği düşüncesini doğurmuştur (9,16,17). Spesifik antikorlar ve sepsisteki artan mediyatörlere karşı inhibitör veya antagonist etki yapan ilaçlar denenmiştir, ancak bildirilen çalışmalarda bu tedavilerin çoğunda hayatta kalma üzerine belirgin olumlu bir etki elde edilememiştir (9,15,21,22).

Sepsiste hem pıhtılaşma sisteminin aktive olması hem de pıhtılaşma sistemi ve antiinflamatuvar cevap arasındaki ilişkinin son yıllarda daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi arayışları bu yöne doğru kaymıştır (23-25). Bu konuda yapılan çalışmalarla, sepsisli hastalarda aktive protein C tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiş ve ağır sepsiste kullanım onayı almıştır (26).

Sepsis tedavisinde uygulanan yeni tedavi yöntemlerinden biri de plazmaferezdir (27-32). Plazmaferez işlemi, plazmanın vücuttan uzaklaştırılarak albümin veya plazma ile tekrar yerine konması esasına dayanmaktadır. Sepsiste kullanılma amacı, sepsis etyopatogenezinde etkili olduğu bilinen plazmadaki bileşenlerin azaltılması veya vücuttan tamamen uzaklaştırılmasıdır. Replasman sıvısı olarak da taze donmuş plazmanın kullanıldığı terapotik plazma değişimi ile ilave olarak pıhtılaşma parametrelerini iyileştirebileceği, konak inflamatuvar ve immün cevabı düzeltebileceği düşünülmüştür (30-36). Sepsiste plazmaferez tedavisi ve tüm kan değişimi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları birbirleri ile farklılıklar göstermektedir (31-47). Bu farklılıklar tedavi gruplarının nispeten az sayıda hasta içermeleri, uygun kontrol gruplarının olmamasıyla ilişkili olabilir. Aynı zamanda tedavi etkinliklerini karşılaştırmak için hasta özelliklerini standardize etmekteki zorluklar gibi metodolojik problemlerden de kaynaklanıyor olabilir (10,13,48,49).

Plazmaferez tedavisinin, sepsiste oluşabilecek pıhtılaşma sistem bozukluklarını düzeltebileceği ve geleneksel tedaviye yardımcı bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, bu çalışma ile sepsis ve septik şoklu hastalarda taze donmuş plazma ile yapılacak plazmaferez tedavisinin (tam kan sayımı ve) pıhtılaşma parametrelerinde oluşturabileceği değişikliklerin kayıt edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I-SEPSİS ve SEPTİK ŞOK

I-1. Tanımlar

Sepsis: Bakteri veya diğer patojenlerin kan dolaşımına geçmesi sonucu gelişen sistemik bir cevaptır. Sepsiste, infeksiyonun klinik belirtisi ile birlikte infeksiyona karşı sistemik cevabın belirtisi olan aşağıdaki semptom ve/veya bulguların en az ikisinin olması gerekir (1,2).

- 1) Hipotermi veya hipertermi (vücut ısısı $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ veya $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- 2) Taşikardi (kalp atım hızı $>90/\text{dk}$)
- 3) Takipne (solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$)
- 4) Lökositoz veya lökopeni (beyaz küre sayısının $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$ veya $>10\%$ 'dan fazla çomak formunun mevcut olması)

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS): Sepsis veya sepsis sendromu gibi infeksiyöz olabilen klinik durumlardan başka, ateş ve organ perfüzyon yetersizliğinin olduğu pankreatit, yanık, iskemi ve doku zedelenmesi gibi infeksiyöz olmayan nedenleri de içine alan geniş kapsamlı bir klinik durumdur ve kan kültürü pozitifliği şart değildir.

Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte aşağıdakilerden birisinin olmasıdır.

- 1) Organ fonksiyon bozuklukları
- 2) Hipoperfüzyon bulguları
 - Hipoksi ($PaO_2 < 75$ mmHg)
 - Oligüri (<30ml/1saat),
 - Laktik asidoz
 - Mental konfüzyon ve diğer organ yetmezliği bulguları
- 3) Hipotansiyon

Septik şok: Sepsis sendromuna sahip olan ve yeterli sıvı perfüzyonuna (en az 500 ml serum fizyolojik) rağmen, hipotansiyonun diğer nedenleri olmaksızın, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi ile ortaya çıkan tabloya denir.

Dirençli septik şok: Sıvı tedavisi veya vazopressör tedaviye cevap vermeyen ve bir saatten daha fazla süren septik şoktur.

Çoklu organ yetmezliği sendromu: İnflamatuvar olayın çeşitli organ sistemlerini etkilemesi olayına verilen isimdir. Bu durum inflamatuvar yanıtın yaşamı tehdit eden bir fazı olup prognozu oldukça kötüdür (1,2).

Nozokomiyal sepsis: Sepsis toplumda gelişen sepsisler ve hastane kaynaklı sepsisler olarak sınıflandırılabilir. Bir hastanın hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültürlerinde klinik olarak anlamlı kan kültür pozitifliği nozokomiyal bakteriyemi olarak isimlendirilir. Hastaların hastaneye yatışından 72 saat sonra ortaya çıkan sepsis klinik tablosu nozokomiyal sepsis olarak adlandırılır (50).

I.2. Epidemiyoloji

Sepsisin yıllık insidansı 100.000'de 50-95 vakadır ve bu sayı her yıl % 9 oranında artmaktadır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 35 milyon hastanın hastaneye yattığı, bunların yaklaşık 250.000' inde nozokomiyal sepsis geliştiği, mortalitenin % 10-80 arasında, ortalama % 35 olduğu belirtilmektedir (17,52-54). Erciyes Üniversitesi Hastaneleri yoğun bakım ünitelerini kapsayan bir yıllık sörveyansda nozokomiyal sepsis görölme oranı ise % 7.6 olarak bildirilmiştir (51).

I.3. Etiyoloji

Sepsis etiyojisinden birçok bakteriyel etken sorumludur. Sepsislerin % 20-65'inde gram negatif bakterilerin etken olduğu, % 25-75'inde gram pozitif bakterilerin etken olduğu, % 15 ve daha az oranda ise polimikrobiyal etken izole edildiği bildirilmektedir (51,55). Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; Staphylococcus aureus, koagulaz negatif stafilokoklar, Enterococcus türleri, Escherichia coli ve diğer barsak bakterileri, Pseudomonas aeruginosa ve diğer nonfermantatif bakteriler, Candida albicans ve diğer kandidalardır. Toplumda gelişen sepsislerde ise; S. aureus, Streptococcus pneumoniae, E. coli ve diğer barsak bakterileri en sık izole edilen bakterilerdir (6,51,54).

I.4. Patogenez ve patoloji

Sepsis esas olarak; hasar ve infeksiyona cevap sürecinde, hedef ve uç organ reseptörlerini etkileyen sitokinlerin aracılık ettiği, infeksiyona inflamatuvar bir yanıttır (1,2,12). Sepsis ve sonrasında oluşan tablolar aynı hastalığın ilerleyici basamaklarıdır (1). Olaylar zinciri infeksiyon odağında başlar. Mikroorganizmaların burada çoğalmasıyla, mikrobiyal endotoksin ve ekzotoksinlerin oluşmasıyla ve bunların sistemik dolaşıma karışmasıyla devam eder. Mikrobiyal çoğalma, toksinlerin ve endojen mediyatörlerin oluşumu; kompleman, kinin ve pıhtılaşma sistemi gibi sistemlerin etkileşimiyle sepsisin karmaşık klinik tablosu ortaya çıkar (12,14,17,18). Bu olaylar dizisi kısır döngüyle devam ederse hastanın klinik olarak hızla kötüleşmesine ve ölüme yol açar (5,14,18,19).

Sepsisin patogenezinde hem mikrobiyal hem de konak ile ilgili faktörler önemlidir.

1.4.a.Konağa ait faktörler: İnfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, lokal ve sistemik infeksiyonlara zemin hazırlar. Tablo 1'de konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar özetlenmiştir (2).

Tablo 1. Konak savunma mekanizmaları

Savunma mekanizması	Bozan durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma Sitotoksik ilaçlar Radyasyon
İmmüoglobülinler	B lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezlik
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezlik
Fagositik hücreler	Granülositopeni Diabetes mellitus
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

1.4.b.Mikroorganizmaya ait faktörler: Sepsisle ilgili klinik tabloların oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapılar ve toksinler önemli rol oynar. Mikrobiyal endotoksinler ve ekzotoksinler sepsisin patogenezinde rol oynayan bir çok endojen mediyatörün salımına neden olurlar (1,9,12,17-19). Bu mediyatörler Tablo 2’de özetlenmiştir. Endotoksin, etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijendir ve mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri aktive eder (14,17,18). Endotoksin “Lipid A” diye bilinen bir lipid komponenti olan, lipopolisakkarid yapıdır (17). Lipid A gram negatif bakterilerin çoğunda benzerdir ve endotoksin toksisitesinin büyük kısmından sorumludur (21). Lipid A infüzyonunun interstisyel pnömoni, erişkin solunum sıkıntısı sendromu, akut tübüler nekroz, koagülopati ve hipoglisemi gibi sepsiste gözlenen klinik tablolara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (17). Lipopolisakkarid, monosit ve makrofajlardan tümör nekroz faktör (TNF)- α , IL (interleukin)-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını uyarır (14,18,19,21,56). Aynı şekilde trombositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler de etkilenir (18). Endotoksin, TNF- α , lökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A₂ (TXA₂) çok sayıda farklı etkilerle sepsisle ilgili kompleks klinik tabloların gelişimine katkıda bulunurlar (1,12,18,56). Sonuçta bu endojen mediyatörlerin salınımı pıhtılaşma ve kompleman sistemlerinin, fibrinolizisin, lökosit ve trombositlerin aktivasyonu ve endotelial disfonksiyonla sonuçlanır (1,10,12,16-18).

Tablo 2. Sepsiste endojen mediyatörler

Konak hücresi	Mediyatörler		
	Pro-inflamatuar	Düzenleyici	Antiinflatuar
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8 İnterferon- γ Doku faktörü, Prostanoidler, PAF Lökotrien B4 Nitrik oksit	IL-6, IL-12	sTNF- α R IL-1ra H TGF- β
Nötrofil	İntegrin, Süperoksit		IL-13
Trombosit	Serotonin Pıhtılaşma sistemi Bradikinin	PDGF	
Lenfosit	İnterferon- γ , TNF- β	IL-2	IL-4, IL-10
Endotel hücresi	E-selektin, ICAM VCAM, Nitrik oksit		

VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü ; ICAM: intrasellüler adezyon molekülü;TNF: Tümör nekroze edici faktör; IL: interlökin, TGF; değişici büyüme faktörü; PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü

Septik hastaların bir kısmında konağın defansı galip gelir ve saldırı ortadan kaldırılır, diğer kısmında ise infeksiyon ve inflamatuvar cevabın şiddetine göre sepsisin ileri evrelerine gidiş olur. İmmün sistemin bozulması, hipotansiyonun derinleşmesi, organ perfüzyonunun bozulması, multiple organ disfonksiyonu ve ölümlerle sonuçlanır. Bu nedenle erken dönemde teşhis edilerek tedaviye başlanması çok önemlidir.

1.5.Sepsis ve Pıhtılaşma Sistemi

Pıhtılaşma sisteminin esas amacı, plazma proteinlerinin bir seri reaksiyonu sonucu fibrin oluşumu ve hemostazisin sağlanmasıdır. Doku zedelenmesi oluştuğunda bir yandan hücrel onarım olurken diğer yandan pıhtılaşma sistemi de devreye girer. Kan damar duvarının zedelenmesiyle damar subendotelyal tabakada bulunan doku faktörü dolaşıma salınır (57). Sepsiste pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu muhtemelen endoksinler tarafından doku faktör salınımının artırılmasıyla başlar ve ekstrinsik yol devreye girer (58,59). Doku faktörü, faktör(F) VII'yi bağlayarak aktif hale geçmesine sebep olur. Doku faktörü-F VIIa (aktif faktör VII) kompleksi F X'u,

aktive formu F Xa'ya dönüştürür (57). İlave olarak Doku faktörü -F VIIa kompleksi de F Xa üretimini artırmak için intrinsik yolda F IX'u da aktive ederler. Kofaktör Va ile bağlanan FXa protrombini trombine dönüştürür. Oluşan trombin ise pıhtılaşmayı intrinsik yolda FVIII ve FXI'in aktive ederek artırır. Pıhtılaşma sisteminin en son reaksiyonu trombinin aracılık ettiği fibrinojenden fibrin oluşumudur. İntrinsik yol trombin üretimini artırırken, ekstrinsik yol pıhtılaşma sisteminin başlangıcında baskındır (60).

Travma ve damar zedelenmesi sonrası pıhtılaşma sistemi, endojen antikoagulanlar ve fibrinolitik sistem denge içinde bulunmak zorundadır. Pıhtılaşma sistemi elamanlarının denge içinde çalışması sonucu normal kan akışkanlığı sağlanır, aşırı pıhtı oluşumu ve hemoraji önlenir (23,60,61). Bununla birlikte bu hemostatik denge konjenital veya kazanılmış nedenlere bağlı olarak pıhtılaşma faktör ya da inhibitörlerinin eksiklikleri durumunda bozulabilir. Sepsisle ilgili inflamasyon kazanılmış pıhtılaşma bozukluğu olan durumlardan birisidir (63).

Pıhtılaşma reaksiyonları membran yüzeylerinde endotel hücresi, plateletler, monositler ve nötrofiller aracılığı ile meydana gelir. Sepsiste normalde endotel ve kan hücreleri arasındaki oldukça düzenli olan ilişki bozulur ve prokoagulan bir durumla sonuçlanır. Üç ana prokoagulan yol aktive olur: pıhtılaşma sistemi, platelet reaksiyonları, vazokonstriksiyon (62). Bu aktif hale geçen koagulan yollar, doğal inhibitör sistemler ile denge halinde tutulmaya çalışır. Bu sistemler protein C sistemi, antitrombin, doku faktör yolu inhibitörü ve fibrinolitik yoldur (60,61).

1.5.a. Protein C Yolu:

Trombin genellikle prokoagulan aktiviteye sahip kabul edilmekle birlikte bazı önemli homeostatik antikoagulan etkilere de sahip çok fonksiyonlu bir proteindir. Ana görevlerinden biri endotelial yüzey proteini olan trombomoduline bağlanmaktır (61). Trombomodulin normal damarlarda trombinin prokoagulan etkisi için en önemli fizyolojik tampondur (63). Çünkü trombomodulin, trombin üzerindeki fibrinojen, platelet veya faktör V'in bağlanacağı yere bağlanarak bütün bunların fonksiyonlarını önleyebilir. Ayrıca trombin-trombomodulin kompleksi endotelial protein C reseptör varlığında protein C'yi, aktive ederek aktive protein C'ye (APC) dönüştürür (61,64). Ancak trombin oluşumu durduğu zaman protein C aktivasyon kompleksi oluşumunda durur (61).

Protein C hemostazisin düzenlenilmesinde önemli rol oynar (60,61). Karaciğer tarafından üretilen bir serin proteaz olan protein C dolaşımında inaktif formda bulunur. Aktive olduğunda antikoagulan, antiinflamatuvar ve fibrinolitik özellikler gösterir (24,61).

APC'nin antikoagulan etkinliğini birçok sistem üzerinden gösterir (24,61). Bunlardan birisi enzimatik aktivasyondan sonra öncelikle endotelial protein C reseptöründen ayrılan aktive protein C, FV ve VIII'i inhibe eder (60,66) Böylelikle APC, F X'un F Xa'ya ve protrombinin trombine dönüşümünü kontrol eder (60). Protein S ise APC'nin bir kofaktörüdür (58,60). APC'nin antikoagulan etkinliğini artırarak önemli rol oynar (65). Diğer antikoagulan özellikler ise platelet aktivasyonunun baskılanması, prokoagulan faktörlerin feedback aktivasyonunun önlenmesi ve doku faktör ekspresyonunun baskılanmasıdır (61).

APC aynı zamanda nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu ve makrofajlardan sitokin salınımının engellenmesi gibi özellikleri nedeniyle önemli antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (66). Ayrıca APC dolaylı olarak da trombin oluşumunu ve eşlik eden proinflamatuvar süreçleri inhibe ederek inflamasyon karşıtı etki gösterebilir (59).

APC'nin profibrinolitik aktivitesi başlıca fibrinolizisin potent bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 konsantrasyonlarını azaltması yoluyla gerçekleşir (24).

Sepsis süresince artmış tüketimi ve azalmış aktivasyonu nedeniyle aktive protein C seviyeleri azalır. Ayrıca endotelial protein C reseptörü ve trombomodulin ekspresyonu da azalır. Trombin-trombomodulin- endotelial protein C reseptör kompleksinin protein C ile yeterli oranda bağlanamaması sonucu, sepsiste protein C'nin aktivasyonunda da bozulma izlenir (67).

I.5.b.Antitrombin III:

Antitrombin başlıca karaciğerde üretilen ve pıhtılaşma sisteminde önemli rol alan plazmada bulunan bir proteindir. Plateletler ve endotel hücreleri ile etkileşir. Antitrombin, pıhtılaşmanın yayılmasında önemli rol oynayan pıhtılaşma faktörü olan, trombini inhibe ederek (68,69) ve FXa, IXa, XIa, XIIa ve kallikreini bire bir

bağlayarak fizyolojik antikoagulan olarak fonksiyon görür (68,70). Antitrombinin inhibitör etkisi heparin veya endotelial yüzey üzerinde glikosaminoglikanlar ile birleştiğinde artmaktadır (25,68). Ayrıca son yıllarda bir çok çalışmada antitrombinin antikoagulan etkisinden bağımsız olarak önemli antiinfilamatuar etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir (25,71).

Kritik hastalıklarda antitrombin eksikliği ile ilgili çok sayıda mekanizma ileri sürülmüştür. YDP'de antitrombin III çok sayıda pıhtılaşma faktörününe bağlandığı için tüketilir ve serum düzeylerinde azalmalar meydana gelir. Ayrıca kapiller kaçak yoluyla da kayıp olabilir. Bir başka mekanizma ise aktive nötrofiliden salınan elastazların neden olduğu proteolitik inaktivasyon sonucu antitrombin eksikliği gelişmesidir (72).

I.5.c.Doku faktör yolu inhibitörü:

Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) direkt olarak F Xa'yı bağlayarak ve aynı zamanda F Xa mevcudiyetinde Doku faktörü- F VIIa kompleksini inhibe ederek etki gösterir. TFPI plazmada lipoproteinlerle birlikte endotel hücrelerinde ve plateletlerde bulunabilir. TFPI'nin endotelial depolarının bu proteinin antikoagulan ve muhtemel antiinfilamatuar etkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Doku faktörü- F VIIa kompleksinin TFPI tarafından inhibe edilmesi sadece FXa'nın yeterli miktarda mevcudiyetinde olmaktadır (73).

I.5.d.Fibrinolitik Sistem

Fibrin birikimi ve trombus oluşumu aynı zamanda trombin ve fibrin tarafından aktive edilen fibrinolitik sistem tarafından regüle edilir. Endotel hücrelerinden salınan doku plazminojen aktivatörü trombinle etkileşir ve fibrini eritmek için plazminojeni plazmine dönüştürür (74). Sonuç olarak plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ise endotelden salınarak plazminin aracılık ettiği lizisi inhibe eder (75). APC pıhtı yıkılmasını artıran net etkisini ile plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve diğer fibrinolizis inhibitörlerinin aktivitesini azaltarak gerçekleştirir (24).

I.6.Sepsiste Endotelial Hücre Disfonksiyonu ve Koagulopati:

İnfeksiyona karşı inflamatuar cevap hızla başlar gelişerek olayın başlangıç evresinde sınırlanması sağlanır. Eğer bu cevap sınırlanamaz ve sistemik inflamasyon gelişir ise

şok ve multiorgan yetmezliği meydana gelebilir (76). Bu sistemik cevaba eşlik eden vasküler değişiklikler; vazodilatasyon, artmış damar geçirgenliği, hücre adezyonunun bozulması ve pıhtılaşma yolunun aktivasyonudur. Bu olaylar zinciri kompleman, kinin, pıhtılaşma ve fibrinolizis sistemlerine ilaveten makrofaj, endotel ve nötrofilleri içeren hücre tiplerinin katılımı ve aktivasyonlarıyla oluşur (77). Nihai olarak organ yetmezliği ile sonuçlanan olaylar zincirinde endotelyum da önemli bir rol oynamaktadır (78).

Sistemik inflamatuvar cevap süresince homostatik denge durumuyla karşılaştırıldığında etkilenmiş endotel hücreleri çok farklı özellikler gösterebilir. Endotel aktivasyonu sitokinler, endotoksinler gibi bakteriyel ürünlere maruz kalma (79,80) ve oksidatif stres (81) gibi multiple mekanizma ile meydana gelebilir. Damar tonus düzensizliği ve mikrovasküler geçirgenlik, nitrik oksidin artmış üretimi ve endotelial bağlantıların bozulması sonucu oluşabilir ve sepsisli hastalarda sık olarak gözlenen azalmış sistemik vasküler direnç ve kapiller sızıntıya katkıda bulunur (82). Endotelyum inflamatuvar hücreleri toplayacak kemoatraktant maddeler üretir. Aktive olmuş ve adezyon molekülleri aracılığı ile birleşmiş lökositler serbest radikal ve litik enzimlerin salınımı ile endotelial hasarı artırabilirler (83). Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlere maruz kalan endotelial hücreler hücre yüzeyinde doku faktörü ekspresyon ederler (84). Benzer şekilde endotoksin, sitokinler ve hücre ilişkileri sonucu monositlerde doku faktör ekspresyonunu artırır. Daha önce anlatıldığı gibi intravasküler boşlukta artan doku faktörü, FVII ile etkileşerek tetiklenen pıhtılaşma sisteminde merkezi bir rol oynamaktadır (59).

İnsanlarda endotoksinin intravasküler uygulanmasına yanıt olarak sitokinler, pıhtılaşma sistemi, kompleman sistemi ve nötrofiller aktive olur ve hemodinamik değişiklikler meydana gelir. TNF- α ve IL-6 seviyeleri endotoksin uygulamasından sonra dakikalar içinde artar ve yorgunluk, ateş, taşikardi gibi semptom ve bulgularla kendini gösterir. Doku plazminojen aktivatörü, plazmin α -2 antiplazmin komplekslerini içeren fibrinolitik sistem ürünleri, endotoksin maruziyetinden 1-2 saat sonra ve takiben plazminojen aktivatör inhibitörü, protrombin parçaları ve trombin-antitrombin kompleksleri tespit edilir (85). Bu bulgular endotoksin uygulamasını hemen takiben sitokin yanıtının başladığını fibrinolitik sistemin ve pıhtılaşma sistemlerinin aktive olduğunu göstermektedir (23).

I.7.Sepsiste Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma:

Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), farklı nedenlerden kaynaklanan belirli lokalizasyonu olmayan, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine mikrovasküler fibrin birikiminin eşlik ettiği aşırı sistemik pıhtılaşma durumudur (2,85-87). Prokoagulan ve antikoagulan faktörler arasındaki dengenin bozulması kanama, tromboz veya her ikisine de birlikte yol açabilir (85).

YDP'nin en sık nedeni sepsistir. Sepsis'de doku faktör aracılıklı pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ve trombin oluşumu YDP'yi başlatır (88,89). Trombin intrinsik yol aracılığı ile kendi üretimini artırır, sonuç olarak pıhtı oluşumunda olduğu gibi hızlı fibrinojen tüketimiyle sonuçlanır (58). Yaygın fibrin oluşumunun nedeni artmış trombin oluşumu, eş zamanlı olarak fizyolojik antikoagulanların baskılanması ve bozulmuş fibrinolizisdir (89). Çok miktarda trombin ve fibrinin mevcudiyetinde, plateletler de aktivasyon ve bağlanma nedeniyle tüketilir (72). Pıhtılaşmanın artması fizyolojik antikoagulanların azalması nedeniyle kolaylaşır. Aşırı pıhtı oluşumuyla antitrombin her bir pıhtılaşma faktörüyle bire bir bağlanır ve böylelikle pıhtılaşma faktörleri de tüketilir (69).

1.8.Pıhtılaşma ve İnflamasyon:

Büyük miktarlarda pıhtılaşma faktörü oluşumu pıhtılaşmanın ötesinde önemli etkilere sahiptir (88). Örneğin APC ve antitrombin III'ün önemli antiinflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir (26,68,71). Ayrıca trombin oluşumu hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve sitokin salınımını indükler. Endotelial hücrelerden salınan bu sitokinler de inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve doku faktör üretimine neden olur (90,91). İnflamasyon ve pıhtılaşma birbirine bağlı sistemler olarak değerlendirilebilir ve bir sistemin aşırı aktivasyonu veya inhibisyonu diğerinin bozulmasına neden olabilir (23).

I.9. Klinik belirti ve bulgular

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular, evrelere göre, değişkenlik gösterebilir (1,2,54,87). Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Sepsise bağlı hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik, altta yatan hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Nötropenik ve immüno-supresif hastalarda ateş görülmeden sepsis gelişebilir (87,92). Sepsisin erken belirtilerinden biri

hiperventilasyon olabilir (92). Ayrıca oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, laterji, ajitasyon ve bilinç bulanıklığı şeklinde mental değişiklikler ortaya çıkabilir (87,92). Sepsiste değişik özellikte deri bulguları görülebilir. Bunlar eritrodermi, sellülit, fasiit, ektima gangrenozum, hemorajik veziküller, büllöz lezyonlar, diffüz eritematöz lezyonlar, peteşiyel deri lezyonları ve akrosiyanoz şeklinde sıralanabilir (92). Sepsis en sık akut YDP nedenlerinden biridir (20,92). Yara yerinde kanama, damardan, injeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin dokularda kanamalar görülebilir (20). Sepsiste akciğer komplikasyonları olarak hiperventilasyon, akut solunumsal yetmezliği gelişebilir ve solunum adalelerinde yetersizlik izlenebilir. Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucunda diffüz pnömoni de gelişebilir. Akciğer tutulumu sepsis kliniğini daha da ağırlaştırabilir (54,92). Sepsiste görülen önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan başlıca organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve pıhtılaşma sistemidir.(54)

I.10. Laboratuvar bulguları

Sepsis klinik tanısı laboratuvar bulguları ile desteklenmelidir. Laboratuvar bulguları da evrelere göre değişiklik gösterebilir (1,2).

Tam kan sayımlarında lökositoz veya lökopeni görülür. Lökosit sayısı genellikle $12.000/\text{mm}^3$ 'nin üzerindedir. Bazen lökomoid reaksiyon gelişebilir ve lökosit sayısı 50-100 bin/ mm^3 'e kadar ulaşır. Periferik kan yaymasında, nötrofillerde toksik granülasyon, Döhle cisimleri, vakuolizasyon ve sola kayma tespit edilebilir (54,92, 93). Lökositoza birkaç mekanizma katkıda bulunur. Bunlar; nötrofillerin demarjinasyonu, kemik iliğinden salınımının artması ve nötrofil üretiminin artmasıdır. Kemik iliğindeki nötrofil depolarından daha genç formların salınması periferik kanda band ve/veya daha erken myeloid hücrelerin görülmesine neden olabilir (93).

Anemi yaygın olarak görülür ve çok sayıda nedene bağlıdır (93). Kan kaybı tekrarlayan kan almalar, gastrointestinal yolla kayıp, işlemler sırasında veya cerrahi müdahaleler sırasında oluşan kan kaybı nedeniyle olabilir (94,95). Ciddi sepsisli hastalarda aynı zamanda inflamasyon nedeniyle de anemi oluşabilir (93).

İnflamasyon anemisinin patofizyolojisi karışıktır ve eritropoetin üretiminde azalma, eritropoetine kemik iliği cevabında bozulma ve eritrosit ömründe ki kısalmadan kaynaklanır (94,95-101). İnflamasyona bağlı oluşan anemi orta derecelidir ve hemoglobin seviyeleri nadiren 8 mg/dl'nin altına düşer. Hastalarda, aynı zamanda mevcut olan kanser, kronik böbrek yetmezliği veya karaciğer hastalıkları gibi nedenlere bağlı anemi olabilir. Aynı zamanda yeni başlayan çoklu organ yetmezliği; özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği de anemiye katkıda bulunur. Diğer katkıda bulunan faktörler ise YDP, patojenlerin neden olduğu hemoliz, hipoadrenalizm ve beslenme yetersizlikleridir (88,98).

Akut faz cevabı sıklıkla trombositozla karakterizedir (102,103). Bununla birlikte, sepsis trombositopeni için önemli bir risk faktörüdür ve %35-59 oranında görülür (104,105). Ayrıca sepsisin ciddiyeti ile trombosit sayısı arasında ters bir ilişki bulunur (106). Oluşan trombositopeninin primer nedeni plateletlerin immunolojik olmayan yıkımıdır (93). YDP, yapım azlığı, artmış kullanım, endotoksinlerin etkisine bağlı azalma ve immün mekanizmalar trombositopeninin diğer nedenleridir (92,107).

YDP gelişen hastalarda trombositopeni, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, hipofibrinojenemi, fibrin yıkım ürünlerinde artış ve antitrombin III ve protein C seviyelerinde azalma görülebilir. Ayrıca YDP gelişen hastaların periferik kan yaymasında, eritrositlerde parçalanma ve şistositler tespit edilebilir (87,89,96,97).

Kan gazları, sepsis takibinde önemli bir parametredir. Erken dönemde respiratuar alkaloz, daha sonra metabolik asidoz gelişir. Kan üre nitrojeni ve kreatinin seviyesi artabilir. Sepsisli hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozukluk tespit edilebilir. Hiperbilürubinemi, alkale fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede artış izlenebilir (54).

Sepsisin etiyolojik tanısı primer infeksiyon odağından yapılan kültür ve kan kültürleri ile konur. Hastalarda belirlenebilen bir infeksiyon odağı varsa, oradan alınan materyalden yapılan preparatta veya kandan hazırlanan "buffy coat" preparatında, gram boyası ile etken gösterilebilir. Kan kültürleri, aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınmalıdır. Yapılan

bu işlemlere rağmen sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50-60'ında kan kültür pozitifliği elde edilebileceği de unutulmamalıdır (54,87).

I.11. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda sistemik inflamatuvar cevap sendromu oluşturan hastalıklar düşünülmelidir. Akut YDP nedenleri, akut pankreatit, akciğer embolisi, sistemik vaskülitler, multipl travmalar, yanık, akut miyokard infarktüsü, diabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritamatozus, aşırı kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon, atelektezi ve adrenal yetmezlik gibi hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (1,54,92).

I.12. Tedavi

Sepsis veya septik şokun geleneksel tedavisi antibiyotik tedavisi, gerektiğinde cerrahi müdahale ile enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması, destek tedavisi ve altta yatan hastalığın tedavisidir (1,8-17,87).

Sepsisli hastalarda tedavinin temel mantığı çeşitli yollarla dolaşımdaki zararlı toksin ve maddeleri azaltmaktır (32). Bu bir dereceye kadar antibiyotikler, antidotlar, antikorlar, makrofajlar tarafından toksinlerin nötralizasyonu, zorlu diürezis, diyaliz, hemoperfüzyon, cerrahi debritman veya absenin drenajı ile başarılabilir (1,11-17,22,88). Toksinlerin uzaklaştırılması yetersiz olursa veya geç kalınırsa vücudun kendi sistemleri yetersiz kalabilir. Bu nokta da konak kendi savunma mekanizmalarının neden olduğu YDP'ninde eşlik ettiği çoklu organ yetmezliği sendromuna kadar ilerleyebilir (14,15,17,19).

Antibiyotikler çoğu kez, etken mikroorganizma belirleninceye dek geçen sürede, ampirik olarak verilir (1,23,60,108). Akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleri, ampirik tedavinin doğru planlanmasında son derece önemlidir. Antibiyotik tedavisinin planlanmasında primer enfeksiyon odağı, muhtemel enfeksiyon etkeni, altta yatan hastalık, nozokomiyal enfeksiyon, sıklıkla izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyallere dirençlilik durumu göz önünde bulundurulmalıdır (12,54). Destek tedavisi; sıvı ve elektrolit tedavisi, solunum desteği, hemodinamik destek ve YDP tedavisini içerir (48,54). Geleneksel tedavi yöntemlerine rağmen yüksek morbidite ve

mortalite oranları ve sepsis riski taşıyan hastaların sayısındaki artış nedeniyle (3-5, 50) yeni tedavi seçenekleri için çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır.

Yeni Tedavi Yaklaşımları: Üzerinde en çok yoğunlaşılan ve halen deneysel aşamada olan yeni tedavi yaklaşımlarından bazıları:

- İmmunmodülatör amaçlı kortikosteroid tedavisi (109-112)
- Endotoksinlere karşı monoklonal antikolar (114-116),
- Rekombinant insan IL-1 reseptör antogonisti (118),
- Platelet aktive edici faktörün farmakolojik inhibisyonu (118),
- Antikoagulan tedaviler (rekombinant insan aktive protein C, antitrombin III, doku faktör yolu inhibitörü uygulamaları) (23-26,72-74,119-121),
- Ekstrakorporial tedaviler (plazmaferez, terapotik plazma değişimi, hemofiltrasyon vs) (27-47).

Plazmaferez, dolaşımdan zararlı ve toksik maddeleri uzaklaştırabilen nonselektif bir metoddur (34,43). Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmasıyla toksinleri, bakteriyel ürünleri, proinflatuar sitokinleri, nekrotik dokulardan salınan maddeleri uzaklaştırmanın yanında konak inflamatuar cevabı düzenleme, bozulmuş opsonizasyonu, serum bakterisidal aktiviteyi ve pıhtılaşmayı düzeltme gibi plazma değişiminin muhtemel potansiyel etkilerinden faydalanılması amaçlanır (30,32, 34,36). Böylece bu sendromun ilerleyişinin durdurulması veya en azından yavaşlatılması düşünülür. Plazmaferez tedavisi ile mortalite oranının azaldığını gösteren birçok sayıdaki çalışmanın (30,31,33) yanı sıra etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da (46,122) mevcuttur.

Fizyolojik Antikoagulanlar İle Tedavi Yaklaşımları: Aşırı pıhtılaşmanın ağır sepsise eşlik ettiği açık bir şekilde gösterilmiştir(85,88,89). Bu sonuçlar septik hastalarda pıhtılaşma sistemine karşı multiple terapotik yaklaşımların gelişmesine yol açmıştır. Bunun sonucunda on yılı aşan bir süreden beri fizyolojik antikoagulanlar ile tedavi temel ve klinik sepsis çalışmalarında merkezi bir konu

olmuştur (59). Ancak antitrombin III ve doku faktör yolu inhibitörü ile yapılan çalışmaların büyük kısmı septik hastalarda bu tedavi yaklaşımlarını desteklememiştir (59,69,119).

Aktive protein C: APC'nin birlikte antikoagulan ve antiinflamatuvar özellikleri sepsis tedavisinde uzun zamandan beri ilgi çekmektedir (61). Çok sayıda çalışmada, kritik hastalarda APC seviyelerinin azaldığı ve azalmış APC seviyelerinin artmış mortalite ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Recombinant APC (rhaPC) ciddi sepsisli hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk biyolojik ajan olmuştur. Food and Drug Administration (FDA) rhaPC'yi ciddi sepsis ve yüksek ölüm riski taşıyan hastalar için onaylamış, ancak ölüm riski düşük, ciddi sepsisli tek organ yetmezliği olan veya APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skoru 25'in altında olan hastalarda önerilmemiştir. RhaPC için majör komplikasyon kanamadır (26,122).

II. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

II.1.TANIMLAR VE SINIFLAMALAR

Aferez veya hemaferез; istenilen kan komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilme işlemidir. Günümüzde hemaferез işlemleri gelişen teknolojiye paralel olarak bilgisayarlı otomatik cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Bu cihazlar ile yapılan işlemler özelliklerine göre değişik isimler almaktadır. İşlem hasta için zararlı olduğu düşünülen kan bileşeni veya bileşenlerinin hastadan uzaklaştırılması amacı ile gerçekleştiriliyorsa buna "terapötik aferez" adı verilmektedir (123,124).

Plazmaferez, hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (123). Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir (124).Terapötik plazma değişiminin amacı çeşitli hastalıkların etiyopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir (123-128). Plazmada bulunan, hastalık patogenezinden sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinlere monoklonal proteinler, kriyoglobulinler,

immünkompleksler, lipoproteinler, otoantikolar, alloantikolar ve toksinler örnek verilebilir (Tablo 3) (123,125).

Tablo 3. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler

Patolojik madde	Hastalık
Otoantikolar	TTP Myastenia Gravis Anti-GBM antikor hastalığı Sistemik lupus eritemozus Sistemik vaskülitler Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
İmmünglobulinler	Hiperviskozite sendromu Waldenstrom's makroglobulinemisi Multiple Myeloma
Lipoproteinler	Ailevi Hiperkolesterolemiler
Dolaşan İmmün kompleksler	İmmün kompleks glomerülo nefritleri Sistemik lupus eritemozus Sistemik vaskülitler Akut graft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi Amanita Phalloides toksinleri

II.2. Teknik

Terapotik plazma değişimi işlemi günümüzde otomatik hücre ayırma cihazları yardımı ile yapılmaktadır. Bu otomatik cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan bileşenlerini ayırabilmesidir (122,124).

Aferez işlemleri her biri kullanılacak olan cihaz için özel olarak üretilmiş, tümü steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplar damarına girilerek kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile alınmakta ve bu sırada antikoagülan bir solüsyon ile sabit bir oranda karıştırılarak aferez işlemleri sırasında kanın pıhtılaşması önlenmektedir. Bu amaçla genellikle Asit-sitrat-dekstroz solüsyonu kullanılmaktadır. Heparin ise özellikle karaciğer bozukluğu olan hastalarda antikoagülasyon için kullanılmaktadır. Ayrıca sitrata aşırı duyarlı olanlarda heparin kullanımı tavsiye edilmektedir (124). Aferez işlemleri sırasında uygulanan prensipler Tablo 4'de gösterilmiştir (122,123).

Tablo4. Aferez prensipleri

Santrifüj: Aralıklı veya sürekli akım
Bileşen ayırma: Farklı kan bileşenleri molekül ağırlıklarına göre ayrılırlar.
Bileşen alma: Bilgisayarlı otomatik makineler seçici olarak istenen kan bileşenini veya bileşenlerini ayırmak ve almak için programlanır.

Bu cihazların çoğu, özellikle yeni modelleri, hasta güvenliğini esas alacak şekilde bilgisayar sistemleri ile kontrol edilen bir çok basınç, hava dedektörleri, filtreler, güvenlik kapakçıkları, izlem monitörleri ve alarm sistemleri ile donatılmıştır. Ayrıca alınan, işlenen, verilen kan ve toplanan bileşen miktarları kaydedilebilmektedir. Santrifüj bölümlerinin özel tasarımları sayesinde birbirinden ayrılan bileşenler çok daha saf olarak ayrılabilir. Cihazlara yüklenen hasta veya donör verilerine göre işlemin daha ideal koşullarda gerçekleşmesini sağlayacak veriler otomatik olarak hesaplanmakta ve gerçekleştirilmektedir (123).

II.3. Plazma değişim hacmi hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boşluğu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir (123). Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

Toplam kan hacmi = [70 ml] x [Vücut ağırlığı (kg)]

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır (123,124).

Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır (123,124). Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur (124). Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir (123).

II.4. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir (123,124). Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik

gösterebilir (Tablo 5) (123). Genel olarak, dolaşan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma değişimi, hastanın kliniği düzeline ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir. Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (123,124).

Tablo 5. TPD’de tedavi süresi

Bileşen	Tedavi Hacmi (ml/kg)	Tedavi Aralığı (Saat)	Sonlandırma Kriteri
TTP	40	24	Remisyona kadar
Paraproteinler	40-60	24	Cevap alana kadar
Otoantikorlar	40-60	24-48	4-6 işlem
İmmünkompleksler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Toksinler	40-60	24-72	Cevap alana kadar

Tedavinin etkinliği işlenen kan hacmine, her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine, yapılan işlemlerin toplam sayısına ve işlemlerin sıklığına ve hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına bağlıdır. (123). Buradan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler sahada yer alan IgM, fibrinojen ve α -2 makroglobulinin, ağırlıklı olarak ekstrasvasküler sahada yer alan albümin ve IgG’ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır (123).

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eğer biliniyorsa, plazma değişim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir (123,124). Plazma değişimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 6’da %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan değişim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (124).

Tablo 6. TPD işlemleri sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 Saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Değişken
Bilürubin	45	100
Karaciğer enzimleri	55-60	100
İmmünglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

II.5. Venöz erişim

Venöz erişim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapötik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır (123,125). Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir (124).

II.6. Endikasyonlar

Terapötik plazma değişimi işlemi için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur (123). TPD işlemi nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda ve böbrek hastalıklarında yaygın kullanılmaktadır (127-128). TPD işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, Myastania Gravis ve Guillain-Barre sendromu oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde TPD'ye en iyi yanıt veren hastalık ise TTP'dir (127).

Amerikan kan bankaları birliğinin (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerikan aferez derneğinin (American Society For Apheresis:ASFA) ayrı ayrı, fakat birbirine benzer yapmış olduğu sınıflamalar halen yaygın olarak kullanılmaktadır. (Tablo 7) (126-128).

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş (127)

Tablo 7. TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri

HASTALIK	Endikasyon Kategorisi	
	AABB	ASFA
Guillain-Barre Sendromu	I	I
HELLP sendromu (doğum sonrası)	II	II
Myestania Gravis	I	I
Eaton-Lambert Sendromu	II	I
Hiperviskozite Sendromu (Multipl Myeloma)	I	II
Multiple Skleroz	III	III
TTP	I	I
Otoimmün hemolitik anemi	III	III
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
HÜS	II	II
Kriyoglobulinemi	I	I
Goodpasture sendromu	I	I
Hiperkolesterolemi	I (seçilmiş vaka)	I
Vaskülitler	II	II
İlaç yüksek dozajı ve zehirlenmeleri	II	II
Şizofreni	IV	IV

AABB: Amerikan Kan Bankaları Birliği, ASFA: Amerikan Aferez Topluluğu

II.7. Replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksetilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır (123,125). Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır (124).

II.7.1. Albümin

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır (122). Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır (124). Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır (123,126).

II.7.2. Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır (123-125). Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir (124). Taze donmuş plazmanın pıhtılaşma parametreleri Tablo 8’de gösterilmiştir (129). Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. İnfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üşüme-titreme, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir (123-125).

Tablo 8. Taze donmuş plazmanın pıhtılaşma parametreleri

Pıhtılaşma parametreleri	Normal değerler	Taze donmuş plazma Ortalama ±standart sapma
PT (sn)	11.5-13.5	13±0.6
aPTT (sn)	25-35	33.2±3.5
Fibrinojen (g/dl)	1.5-4.0	2.8±0.4
Faktör V (IU/dl)	60-150	100±15.6
Faktör VII (IU/dl)	65-138	107±25.0
Faktör VIII (IU/dl)	50-150	93±21.4
Protein C (IU/dl)	61-135	94±14.9
Protein S(IU/dl)	55-140	78±14.8

II.7.3. Hidroksietilstarch

Hidroksietilstarch, albümine ek olarak kullanılabilirdiği gibi son yıllarda tek başına da kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Albümine göre fiyat avantajına sahiptir. Ürtikeryal ve pruritik ataklara ve koagülopatiye neden olabilir (123).

II.8. Komplikasyonlar

Günümüzde yeni kuşak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak

açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır (125).

Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematom gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı toksisitedir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyuşma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir (124). Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir (124). Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir (123,125).

Tablo 9. Aferez komplikasyonları

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. İnfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde Kasım 2003-Haziran 2005 tarihleri arasında yapıldı. Ağır sepsis veya septik şok tanısı alan 17 yaş ve üstü hastalar primer tanısına bakılmaksızın çalışmaya alındı. Sepsis tanısı Bone ve arkadaşlarının önerdiği kriterlere göre kondu (1) (Tablo 10).

Tablo 10. Sepsis kriterleri*

1. Vücut ısısı > 38 °C veya <36 °C
2. Nabız sayısı >90/dk
3. Solunum sayısı >20/dk veya PaCO₂ <32 mmHg
4. WBC > 12.000/mm³, veya < 4000/mm³
5. Kültür pozitifliği: Birden fazla kültürde aynı mikrobiyolojik ajan üretilmesi

*=Kriterlerin en az ikisinin pozitif olması gerekir.

Laktik asidoz, oligüri ve mental durumda meydana gelen değişiklik hipoperfüzyon belirteçleri olarak kabul edildi. Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon anormalliği veya hipotansiyonu olan hastalar ağır sepsis, bunlara ilave olarak

yeterli sıvı tedavisine rağmen ısrarlı hipotansiyonu devam eden veya vazopressör/inotropik destek tedavisi alan hastalar kan basınçları normal olsa bile septik şok olarak kabul edildi. Ağır sepsis tanımı Tablo 11’ de ve septik şok tanımı Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Ağır sepsisin tanımı

<p>Sepsis ile birlikte aşağıdakilerden birisinin olmasıdır:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Organ fonksiyon bozuklukları2) Hipoperfüzyon bulguları<ul style="list-style-type: none">• Hipoksi ($PaO_2 < 75$ mmHg)• Oligüri (<30ml/1saat),• Laktik asidoz• Mental konfüzyon ve diğer organ yetmezliği bulguları3) Hipotansiyon

Tablo 12. Septik şok tanımı

<p>Septik şok sepsisin organ disfonksiyonu veya hipoperfüzyon anormallikleriyle giden, yeterli sıvı tedavisine rağmen ısrarlı sepsis ilişkili hipotansiyon olmasıdır (sistolik kan basıncı <90 mmHg).</p>
--

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 11.11.2003 tarihinde 03/255 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalara aferez işlemi ve/veya diğer tedavi ve takip işlemleri için subklavyen, juguler veya femoral venden çift lümenli diyaliz kateteri konuldu.

Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri sırasıyla Tablo 13 ve Tablo 14’ de belirtilmiştir.

Tablo 13. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri
1. Sepsis kriterlerinin varlığı
2. Septik şok veya ağır sepsis tanısı

Tablo14. Çalışmaya alınmama kriterleri

Çalışmaya alınmama kriterleri
1. Hastanın başka bir çalışmada olması
2. Terminal dönem malign hasta
3. Karaciğer sirozu
4. Pıhtılaşma testlerinde bozulmaya neden olabilecek ilaç kullanımı (unfraksiyone heparin kullanımı gibi)
5. Daha önce bilinen koagulopati durumu
6. Gebelik olması
7. Nefrotik sendrom

Hastaların boy (cm), vücut ağırlıkları (kg), vücut kitle indeksleri kayıt edildi. Tedavisi öncesinde TPD işlemine başlamadan hemen önce ve işlem bitişinde bir saat içinde kan numuneleri alındı. Hemogloblin düzeyi (g/dL), beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$), trombosit sayısı ($\times 10^9/\text{dL}$), protrombin zamanı (PT, sn), aktive parsiyel trombosplastin zamanı (aPTT, sn), trombin zamanı (sn), fibrinojen (mg/dL), D-Dimer (ugFEU/ml), protein C (%), protein S (%) ve antitrombin III (%) düzeyleri ölçüldü.

YDP tanısı için “The International Society of Thrombosis and Hemostasis” alt komitesinin hazırlamış olduğu kriterler kullanıldı (86). YDP tanı kriterleri Tablo 15’de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre tedavi öncesi ve sonrası YDP gelişen hasta sayısı ve oranı tespit edildi.

Tablo 15. The International Society of Thrombosis and Hemostasis komitesine göre YDP kriterleri

<ul style="list-style-type: none">• Kanama semptomu: 1 puan• Trombozise bağlı organ yetmezliği: 1 puan• PT :PT'de ki uzama; ≥ 3 sn; 1 puan ≥ 6 sn; 2 puan• Fibrinojen: ≤ 1 g/l; 1 puan• FDP (fibrin yıkım ürünleri): Orta derece artış; 2 puan Güçlü artış; 3 puan• Platelet sayısı: $\leq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 1 puan $\leq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 2 puan <p>Toplam aşikar YDP ≥ 5 puan</p>

Geleneksel sepsis tedavisi çalışmaya alınan tüm hastalara uygulandı. Geleneksel tedavi başlıca antibiyotik, sıvı replasmanı, kardiyovasküler ve ventilatör destek tedavisinden oluşmaktaydı. Kan kültürü ve/veya şüpheli infeksiyon odaklarından kültür alınır alınmaz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Antibiyotik kombinasyonu, infeksiyon kaynağı veya şüphelenilen mikroorganizmayı içerecek şekilde seçildi ve pozitif kültür ve dirence göre tedavi klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından tekrar düzenlendi. Ayrıca hastalar geleneksel sepsis tedavisi dışında primer hastalıklarına yönelik tedavileri de almaya devam ettiler.

Terapotik plazma değişimi işlemleri Fresenius AS 204TM otomatik aferez makinesi ile veno-venöz giriş kullanılarak yapıldı. Antikoagulan olarak asit-sitrat-dekstroz solusyonu kullanıldı. TPD işlemi için kullanılan plazma hacmi ve çalışma süresince verilen mayi miktarları kaydedildi.

TPD işlemleri sırasında gelişen komplikasyonlar kayıt edildi. Plazmaferez işleminde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanıldı ve taze donmuş

plazma hacmi, her hasta için hesaplanan toplam plazma hacminin 1-1,5 katı olarak ayarlandı.

İstatistik

Bütün veriler SPSS 10 for Windows XP kullanılarak kayıt edildi. Yaş ortalama (ortanca ve aralık) olarak gösterildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde sonuçlar ortalama±standart sapma değeri olarak verildi (ortanca ve aralık değerleri de ayrıca verildi). İstatistiksel analizler yapılmadan önce değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlere parametrik testler, normal dağılmayanlara non-parametrik testler yapıldı. Parametrik koşul sağlayanlarda Paired-T testi, sağlamayanlarda Wilcoxon Signed Ranks Testi yapıldı. Yüzde değerleri karşılaştırılmasında ki kare testi ile kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya esas tanılarına bakılmaksızın Mart 2003-Haziran 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan, ağır sepsis veya septik şok tanısı alan 11'i erkek 13'ü kadın toplam 24 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 57.9 ± 19 'du (ortanca=61, aralık=17-83).

Çalışmaya alınan 24 hastanın esas tanıları ve yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri Tablo 17'de özetlenmiştir. Bir hasta üst gastrointestinal sistem kanaması, bir hasta organofosfat intoksikasyonu, dört hasta pnömoni, bir hasta akut böbrek yetmezliği (ABY), bir hasta diabetik ketoasidoz, ABY ve sepsis ve bir hastada sepsis ve ABY, bir hasta sepsis ve fornier gangreni ve 15 hasta sepsis nedeniyle dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılmıştı. Yoğun bakıma kabul sırasında sepsis tanısı olmayan hastaların takipleri sırasında sepsis gelişti.

Çalışmaya alınan sepsisli hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri yine Tablo 16'de belirtilmiştir.

Tablo 16. Hasta özellikleri

Hasta no	Cins	Yaş	Çalışmaya alınma kriteri	Alt hastalığı	DYBÜ'e Yatış nedeni
1	K	60	Septik şok	NHL	GIS kanaması
2	E	62	Ağır sepsis	Organofosfat İntoksikasyonu	Organofosfat intoksikasyonu
3	K	72	Ağır sepsis	İleus	Sepsis
4	E	75	Septik şok	Travma	Pnömoni
5	K	65	Ağır sepsis	KOAH	Pnömoni
6	E	17	Septik şok	ALL	Sepsis
7	K	33	Septik şok	Pnömoni	Pnömoni
8	K	58	Ağır sepsis	DM, İYE	Sepsis
9	E	73	Ağır sepsis	ABY, Barsak perforasyonu,	ABY
10	E	62	Septik şok	DM	Sepsis, fornier gangreni
11	K	29	Ağır sepsis	SVH	Sepsis
12	K	57	Septik şok	DM, DKA	DKA, ABY, Pnomoni
13	K	56	Ağır sepsis	DM	Sepsis
14	K	74	Septik şok	Sepsis	Sepsis
15	E	73	Ağır sepsis	DM, İYE	Sepsis
16	E	70	Ağır sepsis	DM, İYE	Sepsis
17	E	83	Septik şok	Pnömoni	Pnömoni
18	E	60	Ağır sepsis	Sepsis	Sepsis
19	E	75	Ağır sepsis	DM, Pnömoni	Sepsis
20	K	25	Septik şok	ALL, Pnömoni	Sepsis
21	K	22	Ağır sepsis	KBY	Sepsis
22	K	77	Ağır sepsis	Sepsis	Sepsis
23	K	55	Septik şok	Meme kanseri, sepsis	Sepsis
24	E	49	Septik şok	Granulamatoz iltihabi hastalık	Sepsis

DYBÜ: Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, E: erkek, K:kadın, GIS: gastrointestinal sistem,ABY: akut böbrek yetmezliği, DM: diabetes mellitus, DKA: diabetik ketoasidozis, SVH; serobrovaskular hastalık, ALL: akut lenfoblastik lösemi, NHL; Nonhodgkin lenfoma, İYE; idrar yolu enfeksiyonu, KBY; kronik böbrek yetmezliği

Çalışmaya alınan 24 hastanın iki tanesinde laboratuvar problemlerinden dolayı TDP tedavisi sonrası öncesi ve sonrası protein C ve protein S değerleri çalışılmadı. Bir hastanın plazmaferez öncesi aPTT değeri ölçülemediği için değerlendirmeye alınmadı.

TPD işlemi ağır sepsis veya septik şok tanısı konulduktan sonra 24 saat içinde yapıldı. İşlem süresi ortalama 122 ± 8 dakika (ortanca=121, aralık= 108-132), ortalama değişim hacmi 2196 ± 282 ml (ortanca=2140ml, aralık=1760-2710 ml) idi.

Terapotik plazma değişiminin tam kan sayımı değerleri üzerine etkisi

TPD tedavisi öncesi hemoglobin düzeyi ortalaması hafif düşüktü. Beyaz küre sayısı ortalaması orta derecede lökositozu gösteriyordu. Trombosit değerlerinde hafif düşüklük mevcuttu. TPD öncesi hastaların tam kan sayımı değerleri Tablo 17’de ve tam kan sayımı ortalama değerleri Tablo 18’de verilmiştir.

Tedavi öncesi hastaların %62.5’inde (n=15) anemi, %37.5’inde (n=9) $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ’ün altında trombositopeni ve %54,17’sinde (n=13) lökositoz mevcuttu.

TPD sonrası hastaların tam kan sayımı değerleri Tablo 19’da ve tam kan sayımı ortalama değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir. TDP sonrası hastalarda anemi görülme yüzdesi %79.2 (n=19), trombositopeni görülme yüzdesi %62.5 (n=15) idi.

TPD işlemi sonrası ortalama hemoglobin düzeyinde, beyaz küre ve trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenildi (Tablo 18). Hemoglobin değerlerindeki ortalama düşüş miktarı 1,08 gr/dL, trombosit sayısında ortalama azalma $36,4 \times 10^9/\text{dL}$ idi. TPD ile anemi görülme yüzdesi %62.5’den % 79.2’ye ($\chi^2=0,9076$, $p=0,3412$), trombositopeni yüzdesi %37.5’den %62.5’e ($\chi^2=2,083$, $p=0,1482$) yükselmiştir.

Tablo 17. Terapotik plazma değişimi öncesi tam kan sayımı değerleri

Hasta numarası	Hemoglobin (g/dL)	Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^9/\text{dL}$)
1	11,50	6.9	33
2	13,40	4.85	111
3	9,00	8.7	65
4	10,80	26.2	311
5	10,00	10.9	108
6	8,30	6.8	169
7	10,90	18.4	269
8	9,70	13.8	102
9	7,00	15.9	105
10	9,30	17.6	260
11	9,40	16.9	172
12	14,80	27.1	301
13	12,60	26.4	128
14	12,60	15.89	43
15	12,00	21.29	25
16	12,90	8.32	143
17	8,30	13.36	72
18	8,20	8.65	22
19	15,80	11.54	255
20	11,30	7.6	83
21	8,60	16.49	129
22	7,90	23.61	237
23	7,50	8.28	72
24	9,40	11.52	91

Tablo 18. TPD öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	TPD öncesi	TPD sonrası	P	Test değeri Wilcoxon	Standart t değeri
	Ort±st sp Ortanca (aralık)	Ort±st sp Ortanca (aralık)			
Hemoglobin (g/dL)	10,47±2,35 9,85 (7-15)	9,3±2,2 8,9 (6,4-14,03)	<0,001*		t=4,575
Beyaz küre (x10 ³ /mm ³)	14458,33±6723,30 13.580 (4.85-27.1)	11298,75±6196,78 9500 (4.7-31.6)	0,006*	Z=2,76	
Platelet (x10 ⁹ /dL)	137.75±89.422 109.5 (22-311)	102.167±65.028 93000 (14-259)	<0,001*	Z=4,17	

Ort:ortalama, st sp:standart sapma, *: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 19. Terapotik plazma değişimi sonrası tam kan sayımı değerleri

Hasta No	Hemoglobin (g/dL)	Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^9/\text{dL}$)
1	7,20	4.7	38
2	12,80	7.7	100
3	8,60	6.3	52
4	9,90	31.6	259
5	9,60	9.7	87
6	6,90	6.0	97
7	8,20	9.6	119
8	8,60	13.6	90
9	8,10	16.2	71
10	8,80	20.4	220
11	9,00	13.2	130
12	13,10	4.7	129
13	11,80	18.6	98
14	10,80	12.45	39
15	9,10	7.86	14
16	12,40	6.56	142
17	6,80	10.23	52
18	6,80	6.85	20
19	14,30	9.4	232
20	9,90	8.8	65
21	8,40	14.36	96
22	9,40	17.46	174
23	6,40	7.67	65
24	7,10	7.23	63

Terapotik plazma değişiminin pıhtılaşma parametreleri üzerine etkisi

TPD işlemi öncesi (bazal) PT ve PTT, fibrinojen ve D-Dimer ortalama değerleri normal sınırların üzerindeydi. Protein C ortalama değeri normal sınırların altında iken antitrombin III ve protein S normal sınırlardaydı. Tedavi öncesi hastaların ölçülen değerleri Tablo 20’de ve ortalama, ortanca ve aralık değerleri Tablo 21’de verildi.

TPD işlemi sonrası; hastaların ölçülen değerleri Tablo 22’de ve ortalama, ortanca ve aralık değerleri Tablo 21’de verildi. PT, aPTT, protein C, protein S ve antitrombin III değerlerinde artma, D-Dimer ve fibrinojen seviyelerinde azalma tespit edildi. P değerleri TDP işlemi öncesi ve sonrası aPTT (p=0,002), fibrinojen (p=0,013), D-Dimer (p<0,001), protein C (p=0,005) ve protein S (p=0,004) değerlerinde gözlenen değişiklikler için anlamlı olarak bulundu (Tablo21).

Tedavi öncesi 24 hastanın %91,6’sında (n=22) PT, %41,7’sinde (n=10) PTT ve %70.8’inde (n=17) trombin zamanı değerleri normal sınırların üstünde tespit edildi (NS; PT:10.5-13.2sn, PTT:23-35sn, TT:10-13). D-Dimer ise hastaların %100’ünde (n=24) artmış olarak ölçüldü (NS: 0-0.6 ugFEU/ml). TPD işlemi sonrası; %79.2’sinde (n=19) PT, 23 hastanın %65.2’sinde (n=14) PTT, %66.7’sinde (n=16) trombin zamanı değerleri normal sınırların üstünde tespit edildi (NS; PT:10.5-13.2sn, PTT:23-35sn, TT:10-13). D-Dimer ise %91,6’sında (n=22) artmış olarak ölçüldü (NS: 0-0.6 ugFEU/ml).

TDP öncesi Protein C aktivasyonu ölçülen 22 hastanın %77’sinde (n=17) normal sınırların altındaydı ve %41’inde (n=9) ise oldukça düşüktü (%50’nin altında) ve tedavi sonrası ise %59.1’inde (n=13) normal sınırların (%78-134) altındaydı ve %13.6’sında (n=3) ise oldukça düşüktü (%50’nin altında).

Protein S %40.9 (n=10/22) hastada normal değerlerin altında iken işlem sonrası %22.7 (n=5) hastada normal değerlerin altında idi (NS:%70-120).

Antitrombin III, TDP işlemi öncesi hastaların %37.5’inde (n=9) , işlem sonrası ise %29.2’sinde (n=7) azalmıştı (NS: 63-122).

Fibrinojen ölçümleri %70.8'de (n=17) artmış, %4.2 hastada (n=1) normal sınırların altında ve diğer hastalarda (%15, n=6) normal sınırlarda iken işlem sonrası %41.6'sında (n=10) artmış, %4.2 hastada (n=1) normal sınırların altında ve %54.2'sinde (n=12) normal değerlerdeydi (NS:146-380 mg/dl).

TPD işlemi öncesi hastaların %25'inde (n=6) tespit edilen yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu tedavi sonrası değerlendirilmede %29 (n=7) tespit edilmiştir.

Komplikasyonlar

TPD işlemleri süresince 8 hastada (%33.3) komplikasyon tespit edildi. En fazla görülen komplikasyon hipokalsemi (3 hasta, %12.5) idi. Diğerleri ise ürtiker (2 hasta, %8.3), katetere bağlı hematoma (2 hasta, %8.3) ve bir hastada (%4.2) kateter girişimine bağlı olarak pnömotoraks idi

TPD işlemleri süresi boyunca veya TDP komplikasyonlarına bağlı ölen hasta olmamıştır.

Tablo 20. Terapotik plazma değişimi öncesi koagulasyon parametreleri

Hasta No	PT (sn)	PTT (sn)	TT (sn)	FBN (mg/dl)	D-Dim (ugFEU/ml)	Prt C (%)	Prt S (%)	AT III (%)
1	17,96	37,48	28,00	235,40	2,84	20,00	43,00	60,71
2	13,80	45,48	16,72	1150,20	1,04	34,00	54,00	56,15
3	14,86	34,60	70,00	270,70	1,71	40,00	30,00	67,73
4	13,31	47,55	17,20	882,40	1,71	98,00	130,00	100,40
5	13,19	31,15	14,03	826,40	1,09	75,00	90,00	62,31
6	14,00	24,40	12,10	606,98	6,08	86,54	58,07	81,93
7	13,70	31,40	13,50	822,56	1,74	67,93	83,84	125,64
8	13,50	33,40	13,80	793,07	5,32	72,50	45,10	83,70
9	16,60	31,00	10,90	665,68	12,08	36,96	63,30	10,14
10	16,10	27,20	15,60	1630,54	11,37	67,36	41,98	96,85
11	11,50	26,20	12,10	492,00	25,30	160,24	60,22	117,00
12	16,40	38,00	15,70	701,07	24,20	59,55	49,11	64,15
13	17,40	58,80	19,60	671,76	12,48	104,30	160,00	75,54
14	17,00	40,50	13,20	366,12	10,20	45,18	86,42	27,21
15	18,60	86,20	15,60	256,00	13,20	43,25	150,00	38,44
16	14,20	28,50	11,60	383,00	3,98	72,40	88,60	75,00
17	15,70	24,80	10,80	961,48	4,40	102,09	58,79	74,90
18	13,40	30,90	13,20	229,85	3,27	42,18	162,00	52,48
19	15,40	32,40	11,10	526,90	4,97	66,84	158,02	68,21
20	12,80	28,50	12,90	606,20	24,00	.	.	64,82
21	15,60	32,10	13,30	654,39	6,08	54,47	154,08	71,97
22	27,10	38,30	14,20	505,66	17,51	18,84	165,00	21,16
23	27,80	40,30	18,80	81,26	8,70	11,37	85,61	10,80
24	12,80	126,40	70,00	228,53	1,46	-	.	71,16

PT: protrombin time, aPTT: aktive protromboplastin time, TT: trombin zamanı, FBN: fibrinojen, D-dim: D-Dimer, prt C: protein C, prt S: protein S, ATIII: antitrombin III

Tablo 21. TPD öncesi ve sonrası koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	TPD öncesi	TPD sonrası	P	Test değeri Wilcoxon	Standart t değeri
	Ort±st sp Ortanca (aralık)	Ort±st sp Ortanca (aralık)			
PT (sn)	15,95±3,9 15,13 (11,50-27,80)	16,34±6,8 15,1 (12,10-46,70)	0,626	Z=0,49	
aPTT (sn)	40,65±22,50 32,90 (24,40-126,40)	45,62±18,22 38,59 (25,20-86,40)	0,002*	Z=3,08	
TT (sn)	19,33±16,03 13,9 (10,8-70,00)	22,77±18,40 15,60 (9,5-70,00)	0,258	Z=1,13	
Fibrinojen (mg/dl)	606,17±346,81 606,59 (81,26-1630,54)	455,95±214,05 369,78 (229,83-1012,86)	0,013*	Z=2,48	
D-Dimer (ugFEU/ml)	8,53±7,63 5,7 (1,04-25,30)	4,51±3,63 3,60 (0,13-13,17)	<0,001*	Z=4,29	
protein C (%)	62,68±34,22 63,20 (11,37-160,24)	74,96±22,49 74,85 (26-134,47)	0,005*		t=3,153
protein S (%)	91,72±47,00 84,73 (30-160)	106,89±43,54 101,71 (34,00-180,04)	0,004*	Z=2,59	
Antitrombin III (%)	65,53±30,09 67,73 (10,14-125,64)	70,19±20,61 68,41 (31,20-125,54)	0,492		t=0,698

St sp: standart sapma PT: protrombin time, aPTT: aktive protromboplastin time, TT: trombin zamanı

Tablo 22: Terapotik plazma değişimi sonrası koagulasyon parametreleri

Hasta	PT (sn)	PTT (sn)	TT (sn)	FBN (mg/dL)	D-Dim (ugFEU/ml)	Prt C (%)	Prt S (%)	AT III (%)
1	16,37	42,83	19,81	248,80	2,21	26,00	34,00	68,41
2	15,14	41,53	17,14	571,82	0,50	45,00	119,00	68,96
3	16,09	38,29	19,69	248,72	1,00	79,00	71,00	68,30
4	14,27	64,72	21,00	396,40	0,91	89,00	117,00	82,64
5	13,41	38,47	17,81	489,60	0,13	76,00	100,00	70,80
6	13,10	25,20	12,50	580,38	3,29	92,20	77,61	108,43
7	13,30	32,00	14,00	326,92	1,43	77,19	81,79	82,17
8	16,20	34,00	11,40	369,78	2,26	78,24	58,35	97,18
9	14,20	29,70	11,80	559,88	6,08	61,95	76,22	125,54
10	15,10	27,70	15,60	1012,86	6,08	73,69	60,51	75,57
11	12,40	28,50	12,50	363,74	10,40	134,47	69,00	65,37
12	14,60	86,40	60,50	437,28	13,17	91,20	54,37	65,82
13	19,70	59,20	19,60	671,76	6,08	104,00	150,00	75,54
14	16,00	58,20	14,00	1008,00	5,63	62,00	113,00	31,20
15	18,30	86,00	16,40	256,22	6,80	63,25	160,00	39,61
16	12,40	31,90	12,40	612,00	3,40	69,65	103,42	56,00
17	46,70	38,70	70,00	329,05	3,80	88,69	160,00	71,20
18	13,40	32,40	13,30	229,83	2,71	57,34	160,00	65,91
19	16,50	48,40	70,00	362,90	4,42	92,49	160,00	74,72
20	12,10	.	9,50	46,79	12,91	.	.	58,34
21	15,80	50,20	12,30	372,25	1,57	68,52	180,04	61,54
22	16,20	72,50	37,70	342,00	6,08	72,37	160,00	50,99
23	14,50	36,90	14,80	349,78	6,08	46,76	86,22	50,13
24	13,10	45,0	45,2	234,1	1,42	.	.	67,8

PT: protrombin time, aPTT: aktive protromboplastin time, TT: trombin zamanı, FBN: fibrinojen, D-dim: D-Dimer, prt C: protein C, prt S: protein S, ATIII: antitrombin III

TARTIŞMA

Sepsis ve sepsisle ilişkili olaylar zinciri, infeksiyona cevap süresince sitokinlerin aracılık ettiği sistemik inflamatuvar cevabı yansıtır (1). Patogenez ve tedavide kaydedilen gelişmelere karşın sepsis, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle önemini korumaktadır (3,18,50) İnsidans toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immünoşüpresif ilaçların daha yaygın kullanılması, teşhis veya tedavi amacı ile invaziv girişimlerin daha fazla kullanılır hale gelmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha yaygın kullanılır hale gelmesi nedeniyle artış göstermektedir (3,16,50). Sepsiste geleneksel yaklaşım, uygun antibiyotik tedavisi ve destek tedavisinden oluşmaktadır. Güncel geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasına, modern yoğun bakım ünitelerinde çok iyi destek tedavilerine ve yakın takibe rağmen sepsisli hastaların sağ kalım oranlarında belirgin bir iyileşme sağlanamamıştır (4,17-20,87). Çeşitli serilerde sepsise bağlı mortalite oranları %20-60 arasında bildirilmiştir (2-7). Artan insidans ve yüksek mortalite oranları yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur.

Sepsis süresince çeşitli toksin ve mediyatörler bakterilerden ve etkilenen dokulardan salınmaktadır. Bu toksik ürünler vücutta çeşitli sistemlerin aktivasyonuna ve/veya inaktivasyonuna neden olmaktadır. Aktive olan bu sistemlerin başında koagülasyon,

kompleman ve fibrinolizis sistemleri gelir. Ayrıca lökosit ve trombositlerin aktivasyonu da izlenebilir. Bu süreçte çoklu organ yetmezliği sendromu ve birlikte YDP'na ilerleyen akut koagulopati ve bunu takiben ölüm gelişebilir (86). Koagulopati, özellikle organ yetmezliğinin eşlik ettiği sepsis tablosunda daha belirgindir (23). Bu nedenle koagulopatinin düzeltilmesinin tedavi üzerine ve dolayısıyla morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkısı olacağı düşünülmüştür. PROWESS (The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) çalışmasında, septik hastalarda fizyolojik bir antikoagulan olan aktive protein C uygulamasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (26). Böylece sepsis tedavisinin planlanılmasında koagülasyon sisteminin düzenlenmesi anahtar rolü üstlenmiştir (23).

Sepsis patogenezi hakkındaki bilgiler arttıkça, olaylardan ve organ hasarlarından sorumlu olduğu düşünülen toksinleri, konakçı faktörlerini ve mediyatörlerin etkilerinin önlenmesi gibi diğer farklı tedavi yaklaşımları da gündeme gelmiştir (2,9-12,16-19). Ancak sepsis ve septik şoklu hastalarda uygulanan antiendotoksin ve antisitokin tedavilerinden beklenen olumlu sonuçlar elde edilememiştir (113-117).

Sepsis tedavisinde teorik olarak faydalı olabileceği düşünülen diğer bir yaklaşım sistemik dolaşımdan proinflamatuvar sitokinlerin ve/veya bakteriyel toksinlerin temizlenmesidir. Plazmaferez işlemi sepsis ve septik şoklu hastalarda bu toksik maddelerin azaltılması için alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür. Son yıllardaki gerek sepsis fizyopatolojisi gerekse aferez teknolojisindeki gelişmeler sepsis tedavisinde dikkatleri bu yöne çekmiştir (26-47).

Plazmaferez, hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir. Bu işlemle plazmada bulunan ve patogenezdaki olumsuz olaylar zincirinden sorumlu olduğu düşünülen antikorlar, immün kompleksler, toksinler veya henüz tanımlanmamış birtakım maddeler hastadan uzaklaştırılmaya çalışılır. Ayrıca TPD'nin olası yararlı etkisi sadece dolaşımdaki patolojik faktörlerin uzaklaştırılması ile sınırlı değildir. Eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması, inflamatuvar mediyatörlerin ortamdaki uzaklaştırılması, immünregülasyonun güçlendirilmesi, retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi TPD'nin diğer muhtemel yararlı etkileri olarak sıralanabilir (123). Bununla birlikte sepsisli

hastaların tedavisinde TPD'nin oluşturabileceği düşünölen olumlu katkıları tam olarak gösterilememiştir ve pıhtılaşma sisteminde meydana gelebilecek değışiklikler ile ilgili yeterli veri de yoktur. Ancak az sayıda küçük ölçekli, kontrolsüz çalışma septik olayların başlangıcında yapılan TPD işlemlerinin hayatta kalma üzerine olumlu etkilerde bulunabileceğini göstermiştir (22,27,35,37,77). Terapotik plazma değışimi tedavisi için daha uygun hastaların peteşı ve hipotansiyonla seyreden fulminant meningokok sepsisli hastalar olduğu bildirilmiştir (38-41).

Stegmayr tarafından akut böbrek yetmezliği olan septik şoklu 25 hastada plazma değışimi uygulanılmıştır. Replasman sıvısı olarak "liquid stored" plazma ve albumin kullanılmış. Sonuçta tedavi grubunda hayatta kalma önemli oranda daha yüksek olarak tespit edilmiş (Hayatta kalma oranı tedavi grubunda %80 iken geleneksel tedavi alan grupta %20). TPD'nin geleneksel tedaviye ilave olarak uygulanabilecek iyi bir yöntem olduğu bildirilmiştir (30). Stegmayr ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da, akut böbrek yetmezliğin eşlik ettiği çoklu organ yetmezliği sendromlu hastalarda, plazma değışiminin organ yetmezliğinin ve YDP'nin düzelmesine katkıda bulunduğu ve hayatta kalma oranını artırdığı gösterilmiştir (32).

Plazmaferezin sepsisli hastalarda etkinliğini araştıran en kapsamlı çalışma, Busund ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 106 ağır sepsisli hasta alınmış ve 54'üne TPD tedavisi uygulanmış, 52'si sadece geleneksel tedavi grubunda yer almıştır. 28 günlük mortalite oranı tedavi grubunda önemli azalma tespit edilmiştir (Tedavi grubunda %33.3 iken diğer grupta %53.8) (33). Yine Hjorth ve arkadaşlarının çalışmasında geleneksel tedaviye ilave olarak plazmaferez tedavisinin yaşam oranı üzerine faydalı olabileceğini bildirmiştir (31).

Sepsisli hastalarda TPD işlemleri ile ilgili çalışmalar az sayıda hasta sayısına sahiptir. Ayrıca TPD tedavisine başlama zamanı, uygulama sıklığı ve tedaviyi sonlandırma zamanı için bir standartizasyon olmadığı gözlenmektedir Aynı zamanda literatürde sepsisli hastalarda TPD'nin pıhtılaşma parametrelerinde oluşturabileceği değışiklikler de bildirilmemiştir.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda, çok sayıda farklı faktöre bağlı olarak anemi meydana gelebilir. Von Ahsen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sepsis olsun ya da olmasın yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların takipleri süresinde %77'sinde anemi gelişmiştir (130). Diğer bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların, ortalama hemoglobin seviyeleri 11.3 gr/dl ve %60'ında hemoglobin 12g/dl'nin altında tespit edilmiştir (94). Bu çalışmada da takip edilen hastaların %62.5'inde anemi tespit edildi, ortalama hemoglobin değeri yaklaşık olarak 10,5 gr/dl idi. TPD tedavisi sonrası değerlendirmede hemoglobinin düzeyinde düşme (9,3 gr/dl) ve anemi oranında artış tespit edildi. Hemoglobinin değerlerindeki ortalama düşüş miktarı 1,08 gr/dL (ortanca=1 gr/dL) idi. Literatürde %5 albumin ile bir plazma hacmi miktarınca yapılan plazma değişimi sonrası hemoglobin konsantrasyonlarında %12 kadar düşüş gözlenildiği ancak taze donmuş plazma ile yapılan plazma değişimi sonrasında hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (123). Bu çalışmada ise TPD öncesi ve sonrası hemoglobinin seviyelerinde azalma gözlenilmiştir ($p<0,001$). Bu azalmanın TPD sırasında oluşan dilüsyona ve az da olsa işlem sırasında eritrositlerin yıkılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sepsisli hastalarda lökositöz veya lökopeni beklenen hematolojik bulgulardandır. Nötrofillerin sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerde önemli rolü vardır. Etken mikroorganizmanın yok edilmesi için mutlaka gerekli olduğu düşünülmeyle birlikte nötrofillerin organ hasarlarından sorumlu olduğuna da inanılmaktadır (13). TDP işlemi ile lökosit sayısında hafif bir artış ($2.2 \times 10^3/\text{mm}^3$) veya herhangi bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir (123). Bu çalışmada hastaların hiçbirinde lökopeni tespit edilmemiştir. Ancak TPD işlemi sonrası lökosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p=0,006$). Gözlemlenen bu azalmanın klinik öneminin olup olmadığı hakkında yorum yapmak güçtür.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda trombositopeninin kötü prognozla birlikte olduğu ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresini uzattığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (131,132). Ayrıca septik olmayan hastalarda TDP sonrası trombosit sayısında %25-30'luk bir azalma gözlenebileceği bildirilmiştir (123). Ancak sepsisli hastalarda ise TPD tedavisi ile YDP'nin kontrol altına alınması ve trombositopeniye neden olduğu düşünülen sitokinlerin ve toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılması

sonucu trombosit sayısında artma kayıt edilebilir. Bu çalışmada ise septik olmayan hastalara benzer şekilde TDP tedavisi sonrası ortalama trombosit sayısında anlamlı azalma (ortalama $36,4 \times 10^9/dL$) ($137.75 \times 10^9/dL$ iken $102.167 \times 10^9/dL$, $p < 0,001$) gözlenildi. Trombositopenili hasta oranında artma (%37.5'inde iken %62.5, $p=0,14821$) bulunmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Trombosit değerlerinde ortalama düşüş $36,4 \times 10^9/dL$ idi. Kısa sürede oluşan bu azalma işlem sırasında trombositlerin kullanılmasına bağlı olabilir. Trombosit sayısında gözlemlenen erken dönemdeki bu azalma nadir de olsa kanamalara neden olabilir. Bu nedenle işlem sırasında ve sonrasında bu yönden yakın takip edilmelidir.

Sepsisli hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ve azalması sonucu koagulopati gelişebilmektedir. Bu bozukluk kendini erken dönemde sadece pıhtılaşma testlerinde uzama şeklinde gösterebilir. PROWESS çalışmasında sepsisli hastaların %93.4'ünde PT ve %63.1'inde PTT uzamış olarak tespit edilmiş. Ayrıca koagülasyon testlerindeki bozulmanın hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (133). Hastalarda TDP işlemi öncesi ve sonrası PT, PTT ve trombin zamanı çalışıldı. Tedavi öncesi PT, PTT ve trombin zamanı ortalama değerleri uzamış olarak ölçüldü. Bu çalışmada ise sepsisli hastaların %91,6'sında PT, %41,7'sinde PTT ve %70.8'inde trombin zamanının uzun olduğu tespit edilmiştir.

Plazma değişimi sonrası PT, aPTT ve trombin zamanında, tedavi sonrası tedavi öncesine göre uzama tespit edilmesine rağmen, sadece aPTT değerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı idi (Tedavi öncesi 40,65sn iken tedavi sonrası 45,62sn, $p=0,002$). Septik olmayan hastalarda pıhtılaşma faktörleri içermeyen albumin gibi sıvılarla yapılan plazmaferez sonrası PT, aPTT ve trombin zamanı değerlerinde uzama olduğu ve tedavi sonrası 24 saat içinde bazal değerlere döndüğü bilinmektedir. Bununla birlikte replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma gibi pıhtılaşma faktörü içeren sıvılar kullanıldığında plazmaferez işlemi sonrası pıhtılaşma testlerinde önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir (123). Bu çalışmada replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmasına rağmen pıhtılaşma testlerinde, özellikle aPTT değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenilmiştir. Pıhtılaşma faktör replasmanına ve plazma değişimine rağmen aPTT düzeyinde artış gözlenilmesi, bu tedavi rejiminin tek başına sepsiste pıhtılaşma sistemini kontrol edemediğini düşündürmektedir. Ancak pıhtılaşma testlerinde ki

uzama bozulan hemostazisin daha kötüye gitmesine neden olabileceği gibi, sepsiste baskın olan prokoagulan durumun dengelenmesine katkıda bulunabileceği de unutulmamalıdır.

Yaygın damar içi pıhtılaşma, damar içi fibrin oluşumu ve nihai olarak küçük ve orta büyüklükteki damarların trombotik tıkanması ile karakterizedir. Akut YDP'de PT ve PTT süresinde uzama, platelet sayısında ve fibrinojen düzeyinde azalma, D-Dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerinde artma gözlenir (86,92). Sepsis, travma, kanser ve anevrizma gibi birçok durum akut YDP tablosuna neden olabilir. Bütün nedenler içinde sepsis en sık görülen YDP nedenlerden biridir (69,89). YDP, sepsisli hastalarda mortalite oranını etkileyen önemli bir faktördür. Gogos ve arkadaşlarının serisinde YDP gözlenilmeyen sepsisli hastaların mortalite oranı %28 iken, YDP'nin eşlik ettiği sepsisli hastalarda mortalite oranı %62, olarak bildirilmiştir (134). Aşık YDP, gram negatif sepsislerin %30-50'sinde görülür. Gram pozitif sepsislerde de YDP gram negatif sepsiste olduğu kadar yaygın olarak görülür (135). Burada ise başlangıçta hastaların %25'inde (n=6), plazmaferez tedavisi sonrası ise hastaların %33'ünde (n=7) YDP kayıt edilmiştir. Bu muhtemelen YDP tanısı için kullanılan skorlama sistemine etki eden D-dimer değerlerinde, PT süresinde ve platelet sayılarındaki değişiklikler nedeniyle olabilir.

D-Dimer, fibrinin plazmin aracılıklı yıkımı ile ortaya çıkar. Plazma da D-dimer düzeyinin yüksek olarak tespit edilmesi aktif koagulan durumu yani artmış pıhtı oluşumunu yansıtır (63,80). D-Dimer diğer testlerle birlikte YDP tanısı konulmasında yardımcı bir parametredir (86,89). Yan ve arkadaşlarının çalışmasında 70 sepsisli hastanın tamamında D-Dimer değerlerini yüksek tespit edilmiştir (136). Benzer şekilde PROWESS çalışmasında da hastaların %99.7'sinde D-dimer düzeylerinde artış gözlenmiştir (131). Bu çalışmada da D-Dimer hastaların tamamında belirgin yüksekti. Ancak TPD uygulaması sonrası D-Dimer değerlerinde anlamlı azalma gözlenilmiştir (8,53 ugFEU/ml iken tedavi sonrası 4,51 ugFEU/ml, $p < 0.001$). Bu azalma, işlem sırasında plazma değişimi ile D-Dimerin kandan uzaklaştırılmasına bağlı olabilir. Ayrıca, PT ve PTT'de uzama gibi antikoagulan özelliklerin artmasıyla pıhtı oluşumunun ve bununla birlikte yıkımının azalmasının da katkısı olabilir.

Düşük fibrinojen seviyeleri YDP'nın bir göstergesi olarak skorlama sistemlerinde kullanılmaktadır (89). Aynı zamanda fibrinojen bir akut faz reaktanıdır (52,91) Fibrinojen seviyeleri ciddi enfeksiyonun erken fazında artarken, sepsisin koagulopati fazı süresince tüketilir. Sepsiste ciddi YDP olmadığı sürece fibrinojen seviyelerinde azalma gözlenilmeyebilir (89) Akut faz reaktanı olma özelliğinden ve sepsisin farklı evrelerinde değişik miktarlarda tüketilmesi nedeniyle sepsisli hastalarda fibrinojen seviyeleri hakkında birbiriyle çelişkili veriler bulunmaktadır (136). Yan ve arkadaşlarının serisinde sepsisli hastaların %51'inde hipofibrinojenemi bildirilmiştir. Bu çalışmada ise sepsisli olguların %71'inde (n=17) fibrinojen düzeylerinde artma ve %4'ünde azalma tespit edilmiştir. TDP tedavisi ile fibrinojen değerlerinde normal sınırlar içinde kalan fakat istatistiksel olarak anlamlı olan azalma gözlenilmiştir (Tedavi öncesi fibrinojen 606,2 mg/dl iken tedavi sonrası 456 mg/dl, p=0,013). Fibrinojen yüksekliği trombotik olaylar için özellikle kardiyovasküler hadiseler için risk faktörü olduğu bilinmektedir (138). Aynı zamanda yüksek fibrinojen seviyeleri kötü klinik gidiş ile birlikte (86). Bu çalışmada plazmaferez uygulaması ile yüksek fibrinojen seviyelerinin normal sınırlara düşürülmesi septik hastalarda yüksek fibrinojen düzeylerinin oluşturabileceği riskleri önleyebileceğini düşündürmektedir.

Protein C, karaciğer tarafından üretilen vitamin K bağımlı bir plazma proteindir ve inaktif formda bulunur. Aktive olduğunda antikoagulan, antiinflamatuvar ve fibrinolitik özellikler gösterir (24,61). Trombin-trombomodulin kompleksi, endotelial protein C reseptör ile birleşerek protein C'yi, aktive protein C'ye (APC) dönüştürür (61,64). Bir çok gözlemsel çalışma sepsisli hastalarda APC seviyelerinin azaldığını ve düşük APC seviyelerinin artmış mortalite ile birlikte olduğunu göstermiştir (135,138,139). PROWESS çalışmasında sepsisli hastaların %87.6'sında ve yine Bernard ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında da organ yetmezliği olan sepsisli hastaların %90'nında protein C seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (131,138). Iba ve arkadaşları organ yetmezliği olan sepsisli hastalarda protein C aktivitesini %46.3 olarak tespit etmişlerdir (139). Yan ve arkadaşları da sepsisli hastalarda protein C seviyelerinde ki azalmayı ve mortalite ile ilişkisini göstermişlerdir (136). Düşük protein C seviyelerinin artmış mortalite oranları ile birlikte olması, APC ile yapılan tedavi çalışmalarına ilgiyi artırmıştır. Bu konu ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma PROWESS çalışmasıdır. PROWESS çalışması 1690 hastayı kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır.

Sonuçta sepsisli hastalarda recombinant APC (rhaPC) tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmesi üzerine FDA rhaPC'yi ciddi sepsis ve yüksek ölüm riski taşıyan hastalar için onaylamıştır (26). ADRESS (The Administration of Drotrecogin alfa (activated) in early stage severe sepsis) çalışmasında ise ölüm riski düşük, ciddi sepsisli tek organ yetmezliği olan veya APACHE II skoru 25'in altında olan hastalarda rhaPC tedavisinin kanama riskine karşın mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. FDA bu hasta grubunda ise ilacın kullanımına onay vermemiştir (121).

Bu çalışmada ise APC aktivitesi hastaların %77'sinde (n=17) azalmıştı ve ortalama değeri %62 idi. Plazmaferez uygulaması sonrası ortalama APC değeri normal sınırlara yükselmiştir. Hastaların %59.1'inde (n=13) normal sınırların altında olmakla birlikte gözlemlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). Protein C değerinde hemostatik olarak önemli düzeyin (%50'nin altında) altına düşme işlem öncesi vakaların %41'inde gözlenirken tedavi sonrası ise sadece %13.6'sında mevcuttu. Bu sonuçlar TDP'nin protein C kaynağı olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu da sepsis tedavisi için plazmaferezin daha önce bahsedilen kullanım amaçlarından eksik olan plazma faktörlerini yerine koyma düşüncesine uygundur. Aynı düşünce ile Hodgson ve arkadaşları septik şoklu ve sepsise bağlı ciddi kazanılmış APC eksikliği olan bir hastada protein C kaynağı olarak plazmaferez tedavisini kullanmışlar. TPD sonrası APC seviyelerinde artış ve klinik iyileşme gözlenmiştir. Sepsisli hastalarda TDP'nin APC kaynağı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (140). Takiben Baker ve arkadaşları aynı grup hastalarda benzer sonuçlar bildirmişler (141). Ancak her iki çalışmanın da az sayıda vaka içermesi, kontrol grubunun olmaması ve standart bir tedavi protokolünün olmaması gibi nedenlerden dolayı TPD'nin sepsisteki rolü hakkında yorum yapmak güç olmakla birlikte bu konuda yapılacak çalışmalara fikir kaynağı olması açısından önemli olabilir.

Hesselvik ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada septik şoklu hastalarda protein S seviyelerinin azalmadığını bildirilmiştir. Ancak bu çalışma az sayıda hasta grubunda yapılmış (142). PROWESS çalışmasının bazal verilerinde ise hastaların %77.8'inde protein S'in koagulan aktivitesi normal sınırların altında ölçülmüştür

(133). Bizim çalışmamızda ise Hesselvik ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak ortalama protein S değerleri normal sınırlardaydı. Plazmaferez uygulaması sonrası protein S düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenilmiştir ($p=0,004$). Protein S'in protein C'nin kofaktörü olduğu ve aktivitesini en az on kat artırdığı bilinmesine (65) ve sepsisli hastalarda protein S seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiş olmasına rağmen tedavide protein C'nin kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalara benzer çalışmalar protein S için yapılmamıştır. Burada ki sonuçla, yukarıda protein C için bahsedildiği gibi azalan protein S'yi yerine koyma amaçlı olarak TDP tedavisi kullanılabileceğini düşünebiliriz. Bu hastalarda protein S'in takviye edilmesinin protein C aktivitesini artırabileceğini teorik olarak söylenebilir.

Antitrombin fizyolojik antikoagulan olarak fonksiyon görmektedir ve antiinflamatuvar etkinlikleri de vardır (25,68,70). Sepsiste antitrombin düzeylerinde azalma gözlenebilir (72). Messori ve arkadaşlarının serisinde sepsisli hastalarda antitrombin III aktivite seviyelerini ortalama %54.3 olarak tespit edilmiştir (120). PROWESS çalışmasında antitrombin III düzeyi hastaların %81.7'sinde düşük olarak ölçülmüştür (131). Antitrombin III ile yapılan en geniş kapsamlı çalışma Warren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında antitrombin III seviyeleri normal seviyelerin altında ölçülmüştür. Ancak antitrombin III replasman tedavisinin hayatta kalma üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (119). Burada ki hasta grubunda yukarıda ki verilerden farklı olarak ortalama antitrombin III değeri normal sınırlardaydı ($\%65,53\pm30,1$) ve daha az sayıda hastada ($\%37.5$) antitrombin III düzeyi düşük idi. Yüzde değerlerin literatürde bildirilen oranlardan daha az olması hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plazmaferez sonrası antitrombin III seviyelerinde artma gözlenmiştir. Mevcut çalışma daha büyük ve belirgin antitrombin III eksikliği olan hasta grubunda yapılmış olsaydı protein C ve S düzeylerinde elde edilen artışa benzer anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Sonuç olarak; sepsisli hastalarda plazmaferez uygulaması sonrası bazı pıhtılaşma parametrelerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir. Sepsis patofizyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda; hemoglobin ve trombosit değerlerinde azalmaya rağmen özellikle protein C ve protein S eksikliği tespit edilen hastalarda, TPD ile baskın olan prokoagulan durumun iyileştirilebileceği

görülmüştür. Sonuçlar, sepsiste gelişen koagulopatiye ve diğer ilave faktörlere bağlı fizyolojik antikoagulan değerlerinde düşüş gözlenen seçilmiş hastalarda geleneksel tedaviye ilave olarak taze donmuş plazmanın uygulandığı plazmaferez işleminin kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak plazmaferez işlemi sayısının, sıklığının, başlama ve sonlandırma zamanının belirlenmesi ve tekrarlayan işlemin etkinliğini ve pıhtılaşma parametrelerine etkisini değerlendirmek için hasta sayısı fazla, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada ağır sepsis ve septik şoklu 24 hastada plazmaferez tedavisi öncesi ve sonrası tam kan sayımı ve pıhtılaşma parametrelerine bakıldı. Plazmaferez öncesi ve sonrası ölçülen sonuçlar karşılaştırıldı.

Elde edilen sonuçlar;

1. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda anemi ve trombositopeni görülme oranı yüksekti. Plazmaferez tedavisi öncesi hastaların %62.5'inde anemi, %37.5'inde trombositopeni ve %54,17'sinde lökositoz mevcuttu. Plazmaferez sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anemi ($p=0,3412$) ve trombositopeni ($p=0,1482$) oranı artmıştır. İşlem sonrası ortalama hemoglobin ($p<0,001$), trombosit ($p<0,001$) ve lökosit ($p=0.006$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenilmiştir.
2. Hastaların büyük kısmında pıhtılaşma parametrelerinde değişiklik gözlemlenildi. %91,6'sında PT, %41,7'sinde aPTT ve %70.8'inde trombin zamanında uzama tespit edildi. Ortalama PT 15,95 sn , aPTT 40,65 sn,trombin zamanı19,33 sn idi. Plazmaferez işlemi sonrası bu değerlerin

hepsinde uzama gözlenilmekle birlikte sadece aPTT düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$).

3. Plazmaferez öncesi, ortalama protein C değerleri normal sınırların altında, protein S ve antitrombin III ortalama değerleri normal sınırlarda tespit edildi. Tedavi sonrası bu üç faktörün ortalama değerlerinde artış vardı. Yükselmeler protein C ($p=0,005$) ve protein S ($p=0,004$) için istatistiksel olarak anlamlı idi.
4. Protein C değeri hastaların %77'sinde, protein S %40.9'unda ve antitrombin III %37.5'inde normal sınırların altındaydı. Tedavi sonrası ise protein C değeri hastaların %59.1'inde, protein S %22.7'sinde ve antitrombin III %30.4'ünde normal sınırların altındaydı.
5. TPD öncesi bütün hastaların D-Dimer değerleri yüksekti ve %25'inde yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu mevcuttu. Tedavi sonrası YDP görülme oranı %33.3'dü. Ayrıca D-Dimer seviyelerinde anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,001$).
6. Fibrinojen seviyesi tedavi öncesi yüksek (606.2 mg/dl) iken tedavi ile normal değerlere (456 mg/dl) azalma gözlenildi ($p=0,013$).
7. Terapotik plazma değişimi sırasında aferez işlemi ile ilgili olarak herhangi bir ciddi yan etki ya da komplikasyon görülmemiştir.

KAYNAKLAR:

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
2. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference Mitchell M. Levy, Mitchell P. Fink, John C. Marshall, Edward Abraham, Derek Angus, Deborah Cook, Jonathan Cohen, Steven M. Opal, Jean-Louis Vincent, Graham Ramsay, *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No. 4,125-1256.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29: 1303-1310.
4. Balk RA: Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16:179–192.
5. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26:2078–2086.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
7. Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340:207–214
8. Natanson C, Hofmann WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanism of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120:771-783.
9. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995; 20:143-158.
10. Hanna FH. Sepsis and septic shock. *Top Emerg Med* 2003; 25:158-165.
11. Cohen J. Novel pharmacological approaches to sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 1994; 7:141-145.
12. Doğanay M. Sepsis patogenezi. Kanra G, Akalın HE (ed'ler). *Empirik Antibiotik Tedavisi Kitabı*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara 1994, s. 131-144.
13. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003, 342:138–150.

14. Doğanay M. Sepsis: Tanım ve patogeneizde rol oynayan bakteriyel toksinler. *Erciyes Tıp Dergisi* 1993; 15:333-336.
15. Shapiro L, Gelfand JA. Cytokines and sepsis: pathophysiology and therapy. *New Horiz* 1993; 1:13-22.
16. Cohen J. Pathophysiology of sepsis: role of nitric oxide and other mediators. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995; 8:109-113.
17. -Koscove EM. Sepsis and septic shock. Brillman JC, Quenzer RW (eds). *Infectious Disease in Emergency Medicine*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998: 129-146.
18. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-469.
19. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338:732-736.
20. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994;78:511-543.
21. Worthley L. I. G. Shock: A Review of Pathophysiology and Management. Part II Critical Care and Resuscitation 2000; 2: 66-84
22. Krishnagopalan S, Dellinger RP. Innovative Therapies for Sepsis *Current Opinion BioDrugs* 2001; 15: 645-654
23. Jagneaux T, Taylor DE, Kantrow SP. Coagulation in Sepsis. *Am J Med Sci*. October 2004; 328:196-204.
24. Grinnell BW, Joyce D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:53–60.
25. Fourrier F, Jourdain M, Tournoy A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:38–43.
26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
27. Brandtzaeg P, Sirnes K, Folsland B, et al. Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicemia with DIC and fibrolysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; (Suppl 178):53–55.
28. Vain NE, Mazlumian JR, Swarner OW, Cha CC. Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. *Pediatrics* 1980; 6:693–696.

29. Gardlund B, Sjolind J, Nilsson A, et al. Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:757–761.
30. Stegmayr BG. Plasma exchange in patients with septic shock including acute renal failure. *Blood Purif* 1996; 14:102-108.
31. Hjorth V, Stenlund GER. Plasmapheresis as part of the treatment for septic shock. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 511 -514.
32. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydvall A, Vikerfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730-1736.
33. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-1439.
34. Reeves JH, Warwick WB, Shann F, et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2096–2104.
35. Mann SS, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zirngibl H. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *J Intensive Care Med* 2000; 26: 532-537.
36. Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA. Clinical review: Extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 7:139-145.
37. Pollack M. Editorial Response: Blood exchange and plasmapheresis in sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 1992; 15:431-433.
38. Van Deuren M, Santman FW, Van Dalen R, et al. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 424-430.
39. Schmidt J, Mann S, Mohr VD, et al. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26:532–537.
40. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft GE, Wright E. Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300:1277–1278.
41. Drapkin S, Wisch JS, Gelfand JA, Cannon J, Dinarello C. Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:399–400.

42. Brandtzaeg P, Sirnes K, Folsland B, et al. Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicaemia with DIC and fibrinolysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 178:53-55.
43. Stegmayr BG. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif* 1996; 14: 94-101.
44. Dundas OS, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354:1327–1330.
45. Natanson C, Hoffman WD, Koev LA, et al. Plasma exchange does not improve survival in a canine model of human septic shock. *Transfusion* 1993; 33:243–248.
46. Busund R, Lindsetmo R-O, Rasmussen L-T, et al. Tumor necrosis factor and interleukin 1 appearance in experimental Gram-negative septic shock. The effects of plasma exchange with albumin and plasma infusion. *Arch Surg* 1991; 126: 591–597.
47. McMaster, Paddy MRCP; Shann, Frank FRACP The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003; 4:2-7.
48. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998; 351: 1501-1505
49. Burchardi H, Schneider H. Economic Aspects of Severe Sepsis: A Review of Intensive Care Unit Costs, Cost of Illness and Cost Effectiveness of Therapy. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:793-813.
50. Doğanay M. Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:179-181.
51. Kayabas Ü. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal infeksiyonları sürveyansı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Kayseri, 1998.
52. Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:739-752.
53. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994;154:26-34

54. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York 1995, pp. 690-705.
55. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s; A prospective comprehensive evaluation of microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24:584-602.
56. Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The Sepsis Syndrome Study Group. Crit Care Med 1993; 21:318–327.
57. Camerer E, Kolsto AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. Thromb Res 1996;81:1–41.
58. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases Blood 2000;96:2329-2337.
59. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. Haematologica 2000;85:967–72.
60. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. Crit Care Med 2001;29:S28–34.
61. Charles T. Esmon The Protein C Pathway Chest 2003;124:26-32
62. Taylor FB Jr. Response of anticoagulant pathways in disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost 2001;27:619–631.
63. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. J Biol Chem 1989;264:4743–4746.
64. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N Engl J Med 2001;345:408–16.
65. Smirnov MD, Safa O, Regan L, et al. Chimeric Protein C Containing the Prothrombin Gla Domain Exhibits Increased Anticoagulant Activity and Altered Phospholipid Specificity. J Biol Chem 1998; 273:9031-9040.
66. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis and coagulation. Haematologica 1999;84:254-259.
67. Esmon CT. Protein C pathway in sepsis. Ann Med 2002;34:598–605.

68. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:657-670.
69. Levi M, de Jonge E, van der PT. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001;29:S90-4.
70. Mammen EF. Antithrombin: its physiological importance and role in DIC. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:19-25.
71. Okajima K, Uchiba M. The inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:27-32.
72. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:663-672.
73. Creasey AA, Reinhart K. Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:126-129.
74. Hanss M, Collen D. Secretion of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor by cultured human endothelial cells: modulation by thrombin, endotoxin, and histamine. *J Lab Clin Med* 1987;109:97-104.
75. Gelehrter TD, Sznycer-Laszuk R. Thrombin induction of plasminogen activator-inhibitor in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;77:165-169.
76. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-575.
77. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-935.
78. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:21-27.
79. Volk T, Kox WJ. Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res* 2000;49:185-98.

80. Henneke P, Golenbock DT. Innate immune recognition of lipopolysaccharide by endothelial cells. *Crit Care Med* 2002;30: 207–213.
81. Terada LS. Oxidative stress and endothelial activation. *Crit Care Med* 2002;30: 186–191.
82. McGill SN, Ahmed NA, Christou NV. Endothelial cells: role in infection and inflammation. *World J Surg* 1998;22: 171–178.
83. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365–376.
84. Ameri A, Kuppuswamy MN & Basu S (1992). Expression of tissue factor pathway inhibitor by cultured endothelial cells in response to inflammatory mediators. *Blood*, 79: 3219-3226.
85. Levi M, ten Cate H, van der PT. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30:220–224.
86. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327– 1330.
87. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. Mosby, London, 1999,pp: 1-14.
88. Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:9–11.
89. Levi M, Tencate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *The New England Journal of Medicine* 1999; 19:586-592.
90. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001;29: 48–51.
91. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Thrombin stimulates the adherence of neutrophils to human endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1985;76:2235–2246.
92. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895-1906.
93. Aird WC. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis, *mayo clin pro* july 2003, vol 78: 869-880.

94. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA* 2002; 288:1499-1507.
95. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2000;28:2773-2778.
96. Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci*. 1994;307:353-359.
97. Means RTJr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80:1639-1647.
98. Krafte Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttimann UE, Pollack MM. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med*. 1994;22:821-826.
99. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1997;23:159-162.
100. Krafte-Jacobs B. Anemia of critical illness and erythropoietin deficiency [editorial]. *Intensive Care Med*. 1997;23:137-138.
101. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992;79:1987-1994.
102. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999;245:295-300.
103. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:753-756.
104. Parker, Robert I. MD Thrombocytopenia and intensive care unit outcome: A sticky issue. *Critical Care Medicine* 2002; 30:1917-1918.
105. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120:915-922.
106. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-457.

107. Stephan F, Cheffi MA, Kaplan C, et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *Am J Med* 2000;108:554-560.
108. Patel PG, Gurka PD, Balk AR. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:390-396.
109. Yildiz O, Doğanay M, Aygen B, Güven M, Kelestimur F and Ahmet Tutuş. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Critical Care* 2002; 6:251-258.
110. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653–658.
111. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect on highdose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659–665.
112. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
113. Bone RC, Balk RA, Fein AM, et al: A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: Results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 994–1006.
114. McCloskey RV, Straube RC, Sauders C, et al: Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHESSTrial Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:1–5.
115. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al: A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266:1097–1102.
116. Albertson TE, Panacek EA, MacArthur RD, et al: Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:419–427.
117. Fisher CJJ, Slotman GJ, Opal SM, et al: Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: A randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med* 1994; 22:12-21.

118. Dhainut JFA, Tenaillon A, LeTuizo Y: Platelet activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 1994; 22:1720-1728.
119. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-Dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869–1878.
120. Messori A, Vacca F, vaiani M, Tripoli S . Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. *Critical care* 2002;6:447-451.
121. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-1341.
122. McMaster, Paddy MRCP; Shann, Frank FRACP The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003; 4:2-7.
123. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood Exchange. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. AABB Press, Bethesda, MD 2003, pp. 295-320.
124. Petrides M. Therapeutic apheresis. *Practical Guideline to Transfusion Medicine*. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, pp. 293-311.
125. Aferez teknolojisi esasları. Ulusal hemaferez Kongre Kitapçığı. I Ulusal Hemaferez Kongresi, İstanbul, 2003.
126. McLeod BC. Therapeutic plasma Exchange in neurologic disorders. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd edition, AABB press, Bethesda, MD 2003, pp. 321-344.
127. Drew MJ. Therapeutic plasma Exchange in hematologic disease and dysproteinemias. In:McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd edition, AABB press Bethesda, MD 2003, pp. 345-373.
128. Szczepiorkowski ZM. TPE in Renal, Rheumatic, and Miscellaneous Disorders. In:McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis:*

- Principles and Practice. 2nd edition, AABB press, Bethesda, MD 2003, pp. 375-409.
129. Doyle S, O'Brien P, Murphy K, Fleming C ve O'Donnell J. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma Blood coagulation and fibrinolysis 2003;14:3:283-287.
 130. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients Crit Care Med 1999; 27:2630-2639.
 131. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit Care Med 2000; 28: 1871–1876
 132. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in intensive care unit. Chest 1993,104(4):1243-1247.
 133. Kinasewitz GT, Yan SB, BASSOn B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. Critical Care 2004; 18:82-90.
 134. Gogos CA, Lekkou A, Papageorgou Ove arkadaşları. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 130 consecutive cases. J Infect 2003; 47:300-306.
 135. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Intern Med 1994;154:26-34
 136. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 2001;120:915–922.
 137. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk for cardiovascular disease. *JAMA*. 1987;258:1183–1186.
 138. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. N Engl J Med 1997;336:912–918.
 139. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Sugiyama K, Sawada T, and Kato H. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. Shock, 2005; 23:25-29.
 140. Hodgson A, Ryan T, Moriaty J, Mellotte G, Murphy C ve Smith. Plasmasma Exchange as a source of protein C for acute onset protein C pathway failure. Br J Haematol 2002;116:905-908.

141. Baker PM, Keeling DM, Murphy M. Plasma exchange as a source of protein C for acute onset protein C pathway failure. (corresponde) Br J Haematol. 2003;120(1):167-168.
142. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. Thromb Haemost. 1991; 65:126-129.

EKLER

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1. S D	1252830
2. M I	1263300
3. H T	1254727
4. E D	1219226
5. A T	581889
6. M G	1289356
7. E Ç	1291415
8. A Ç	1293205
9. H G	1297377
10. A C	920961
11. N Y	1313495
12. A Ş	1308913
13. M B	1334103
14. U E	1362334
15. M Ö	1371858
16. H T	137990
17. M U	1320006
18. A K	1372911
19. T T	1187859
20. S G	1239543
21. E Ö	1287570
22. E D	1376743
23. S P	1323766
24. S D	746696

Ek 1: Hasta isimleri ve dosya numaraları

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Leylagül KAYNAR'a ait "Sepsiste Plazmaferez Tedavisinin Pıhtılaşma Parametreleri Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 29.12.2005

İmza

Başkan Prof.Dr. Fahri Bayram İmza

Üye Prof.Dr. Oktay Oymak İmza

Üye Doç Dr Muhammed Güven..... İmza

Üye Doç Dr Mustafa Çetin İmza

Üye Yard Doç Dr Orhan Yıldız İmza

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Leylagül KAYNAR'a ait "Sepsiste Plazmaferez Tedavisinin Pıhtılaşma Parametreleri Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 29.12.2005

İmza

Başkan Prof.Dr. Oktay Oymak..... İmza

Üye Prof.Dr. Fahri Bayram İmza

Üye Doç Dr Muhammed Güven..... İmza

Üye Doç Dr Mustafa Çetin İmza

Üye Yard Doç Dr Orhan Yıldız İmza