

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**TROMBOELASTOGRAFİ, SEPSİSLİ HASTALARDA GELİŞEN  
KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YARDIMCI OLABİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yeliz KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr.İsmet TOPÇU**

**MANİSA 2011**

## **ÖNSÖZ**

Uzmanlık tez çalışmam sürecinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. İsmet TOPÇU' ya teşekkür ederim.

Dr. Yeliz KILIÇ

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	IV
I. GİRİŞ .....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. SEPSİSLE İLGİLİ TANIMLAR.....	3
2. EPİDEMİYOLOJİ .....	9
3. ETİYOLOJİ .....	10
4. FİZYOPATOLOJİ.....	11
5. SEPSİSTE KLİNİK VE TANI .....	21
6. TROMBOELASTOGRAFİ (TEG) .....	25
III. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
IV. BULGULAR .....	35
V. TARTIŞMA .....	48
VI. SONUÇ.....	57
VII. ÖZET .....	58
VIII. SUMMARY .....	59
IX. KAYNAKLAR .....	60

## KISALTMALAR

<b>TEG</b>	Tromboelastografi
<b>ROTEM</b>	Rotasyon tromboelastografi cihazı
<b>R</b>	Reaksiyon zamanı
<b>K</b>	Koagülasyon zamanı
<b><math>\alpha</math></b>	Alfa
<b>MA</b>	Maksimum amplitüd
<b>PT</b>	Protrombin zamanı
<b>aPTT</b>	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>CT</b>	Koagülasyon zamanı
<b>CFT</b>	Pıhtı olusum zamanı
<b>MCF</b>	Maksimum pıhtı gücü
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>SIRS</b>	Sistemik İnflamatuvar Response Syndrome
<b>DİK</b>	Dissemine İntravaskuler Koagülasyon
<b>OAB</b>	Ortalama arter basıncı
<b>CVP</b>	Santral venöz basınç
<b>SKB</b>	Sistolik kan basıncı
<b>DKB</b>	Diastolik kan basıncı
<b>PKT</b>	Prokalsitonin
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>TPN</b>	Total Parenteral Nutrisyon
<b>PIRO</b>	Predisposition İnfection Response Organ Dysfunction

## I. GİRİŞ

Sepsis, mikroorganizma veya toksinlerinin normalde steril olan dokulara ve kana geçmesi ve vücudun bu invazyona verdiği yanıtıdır (1). 1992 yılında yapılan ACCP/SCCM konsensus konferansında ise sepsis, infeksiyonun neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır (2).

Sepsiste olayı başlatan neden mikroorganizmalar veya onların toksinleri olsalar da, organizmanın aşırı yanıtı, yaygın enflamasyon, çoğul organ disfonksiyonu ve organ yetersizlikleri ile sonuçlanır. Sepsis, hemostatik balans bozukluğu, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler bozukluklar ve intrasellüler homeostazda bozulma ile karakterizedir. Sepsiste organ disfonksiyonlarından, hücre hipoksisi ve apoptoz (programlı hücre ölümü) sorumludur (3).

Sepsis, bir çok sistemi etkileyen, özellikle hemodinamik değişikliklere yol açan şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden bir klinik tablodur. Etyopatogenezinde ve tedavisinde kaydedilen çok önemli gelişmelere rağmen en iyi merkezlerde bile sepsis yüksek mortalite oranlarına sahiptir (3,4). Erken sepsisin hemodinamik görünümü sistemik oksijen tüketiminde artma ve bozulmuş oksijen kullanımının eşlik ettiği hipovolemi, vazoregülatuar disfonksiyon ve miyokard depresyonunu içerir. Hemodinamik değişiklikler global doku hipoksisini oluşmasına katkıda bulunur (4,5). Sepsisli hastaların %10-15'inde yaştan bağımsız olarak miyokard depresyonu gözlenir (6).

Sepsiste enflamasyon, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hemostatik mekanizmadaki dengenin bozulması ve yaygın damar içi koagülapatinin organ disfonksiyonu ve yetersizliklerinde

anahtar görevi görmesinin ortaya çıkması, hem sepsis patofizyolojisi hem de tedavisinde yeni açılımlar yaratmıştır (1,3,7,8).

Olay, mikroorganizma ve toksinlerinin direkt ya da endirekt olarak endoteli hasarlamasıyla başlar (8). Subendotelyal doku etkilenir ve kollajenaz salınır. Sepsiste ekstrinsek yol koagülasyon kaskatını başlatır, intrinsek yolda işe karışarak koagülasyonu daha da artırır (1). Ekstresek ve intrinsek yolun aktivasyonu daha fazla trombin oluşmasına yol açar. Sonuçta tüketim koagülopatisi (DİK-dissemine intravasküler koagülopati) gelişebilir ve spontan kanamalar başlayabilir. Yine de septik hastalarda ciddi kanama diyatezi sık değildir (<3%) (1).

Tromboelastografi (TEG), test materyali olarak tam kanın kullanıldığı koagülasyonu bütünüyle değerlendiren birden çok verinin elde edilebilme özelliğine sahip bir cihazdır (9-11). TEG oluşan pıhtının sağlamlığını, dayanıklılığını ve kinetiğini belirleyebilir. Sağlamlık ve dayanıklılık, pıhtının hemostazdaki rolünü yerine getirip getirmediğini belirler iken, kinetiği ise pıhtı oluşumunun nicel faktörler açısından yeterli olup olmadığını gösterir.

Bu çalışmada, Tromboelastografi (TEG) cihazının sepsisli hastalarda gelişen koagülasyon bozukluklarının değerlendirilmesinde yeterli bir tanı yöntemi olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

Sepsis, endojen mediyatörlerin aracılık ettiği, tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar bir reaksiyondur (12). Konağın, enfeksiyona karşı, sistemik bir yanıtı olarak geliştirdiği kompleks bir klinik tablodur (13). Son zamanlarda fizyopatolojisi daha iyi anlaşılmasına; uygun antibiyotik kullanımı, hemodinamik ve ventilatör desteği içeren etkin yoğun bakım tedavilerine rağmen, sepsis özellikle şok ve çoklu organ yetersizliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir tablodur (14-16).

### 1. SEPSİSLE İLGİLİ TANIMLAR

Klinikte sepsis ile ilgili durumların ifade edilmesinde; bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmaktadır. Bu durum, araştırma ve tedavi protokollerinin karşılaştırılması ve sonuçların değerlendirilmesinde bir çok karışıklıklara neden olmuştur. Bu nedenle 1992 yılında "American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine"ın yaptıkları ortak toplantıda, sepsis ile ilgili tanımlar gözden geçirilerek yeniden belirlenmiştir (17). Bu uzlaşma toplantısında kabul edilen tanımlamalar aşağıdaki şekildedir (Tablo 1).

#### 1.1. Enfeksiyon

Mikroorganizmaların, normalde steril olan konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar yanıtıdır.

#### 1.2. Bakteriyemi

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.

**Tablo 1. Sepsis ile ilgili tanımlar (ACCP\SCCM, 1992)**

<b>SIRS</b> <b>(Systemic Inflammatory Response Syndrome)</b>	<b>Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vücut sıcaklığı <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> veya <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math></li><li>• Kalp hızı <math>&gt; 90</math> atım/dakika</li><li>• Solunum hızı <math>&gt; 20</math>/dakika veya <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32</math> mmHg</li><li>• Lökosit <math>&gt;12.000/\text{mm}^3</math> veya <math>&lt;4.000/\text{mm}^3</math> (ya da %10 dan fazlası immatür)</li></ul>
<b>Sepsis</b>	Açık bir enfeksiyona sistemik yanıt ve beraberinde iki ya da daha fazla SIRS kriteri
<b>Ciddi Sepsis</b>	Sepsisle birlikte organ disfonksiyonu, hipotansiyon veya laktik asidoz, oligürinin eşlik ettiği hipoperfüzyon tablosu ya da ensefalopati
<b>Septik Şok</b>	Sepsise bağlı hipotansiyon (SKB $<90$ mmHg olması veya neden olmaksızın $40$ mmHg'dan fazla düşmesi) ve yeterli sıvı resüsitasyonu sağlanmasına rağmen OAB'nin $60$ mmHg'nin üzerine çıkarılamaması

### **1.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)**

Değişik ağır klinik durumlara enflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan (yanık, travma, pankreatit, hemoraji, iskemi, immünolojik doku zedelenmesi gibi) nedenlere bağlı gelişebilir ve Tablo 1'de belirtilen durumların iki veya daha fazlasının bulunması ile tanı konur. Bu tanımlamanın birtakım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (2).



## **Avantajları**

- Neredeyse %100 sensitif
- İnflamatuvar durumu gösterir
- Kullanılabilir bir iletişim aracıdır
- Klinik deneyimlerle ilişkili sepsis içerik kriteri olarak kullanılmıştır
- SIRS kriterleri ne kadar fazlaysa sepsis hastalarındaki ölüm oranı da o kadar artış göstermektedir.

## **Dezavantajları**

- Altta yatan temel problemi anlamamıza yardımcı olmaz
- Sepsis markırı olarak SIRS yüksek sensitiftir fakat spesifik değildir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %65'i herhangi bir zamanda SIRS olmaktadır.

### **1.4. Sepsis**

Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

### **1.5. Ağır Sepsis**

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir.

### **1.6. Septik Şok**

Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmaksızın perfüzyon bozukluğu olabilir. Bu hastalar da septik şokta kabul edilmelidir.

### **1.7. Sepsise Bağlı Hipotansiyon**

Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın, bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'dan daha fazla düşmesi olarak tanımlanır.

### **1.8. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS)**

Akut hastalık tablosu içinde olan hastada organ fonksiyon bozukluklarının bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz homeostaz sağlanamaz.

### **Yeni Konsensus Tanımlaması**

Uluslararası Sepsis Tanımlama Konferansı 2001'de, sepsis tanısının doğruluğunu artırmak amacıyla yukarıdaki tanımı geliştirmeye çalışmıştır. SIRS konseptinin geçerli olmasına rağmen gelecekte daha iyi epidemiyolojik bilgilerle desteklenmesi durumunda biyokimyasal ve/veya immünolojik kullanımının mümkün olacağını önermiştir (Tablo 2) (18). Enflamatuvar cevabın tanımlanmasında klinik kriterlerden daha kesin bir şekilde kullanılabileceğini bildirmiştir. Enfeksiyon mikroorganizma tarafından oluşturulmuş patolojik bir süreç olarak tanımlanmıştır. Sepsis aşağıda sıralanan değişkenlerden birkaçını sergileyen, şüphelenilen veya belgelenmiş enfeksiyonlu hastaların tanımlanmasında kullanılmalıdır.

2001 yılında yapılan “International Sepsis Definition Conference”da sepsisin kanser ile benzer yanları (yayılmı, yüksek mortalite, tıbbi ve cerrahi tekniklerle tedavi, hücrese düzeyde kompleks bozukluk olma gibi) göz önüne alınarak sepsis bir kanser analogu gibi düşünölmüş ve TNM evreleme sisteminden yola çıkılarak PIRO konsepti ortaya atılmıştır (19).

Sepsis tanısı ya da sepsisin öngörölmesi konusunda yeni bir kavram olan **PIRO** evrelendirmesinde ;

**P = Predisposition** (yatkınlık); altta yatan faktörler (alkol kullanımı, ateroskleroz) yanında genetik faktörlerle de ilişkili bulunmuş ve bazı genetik özelliklerin (Toll-like reseptör genleri gibi) sepsise yatkınlık yönünden araştırılmasıdır.

**I = Infection** (enfeksiyon); enfeksiyonun tipi, enfeksiyonun yeri, enfeksiyonun yaygınlığı, enfeksiyonun tedavi şekli, enfeksiyonun tedavi hızı ve tedavide kullanılan antibiyotikleri içerir.

**R = Response** (Yanıt); Sepsiste klinik bulgular ve hastalığın prognozu, enfeksiyona konak yanıtının sonucudur. Bu nedenle günümüzde sepsis tedavisi, enfeksiyon etkeninden çok konak yanıtına yöneliktir. Hastalığın evrelendirilmesinde de bu yanıt sonucu oluşan bir takım biomarkerlerin kullanılması önerilmektedir.

**O = Organ Dysfunction** (organ disfonksiyonu); TNM sisteminde olduğu gibi sepsiste organ disfonksiyonunun varlığı kanserde uzak organ metastazına eşdeğerdir (19,20).

**Tablo 2. Sepsis tanı kriterleri (2001)**

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

• **Genel kriterler**

Ateş ( $> 38.3^{\circ}\text{C}$ )

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

Kalp hızı  $> 90/\text{dakika}$  veya  $> 2 \text{ SD}$  (yaşa göre)

Takipne

Bilinç değişiklikleri

Belirgin odem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte  $> 20 \text{ mL/kg}$ )

Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glikoz düzeyi  $>120 \text{ mg/dL}$  veya  $7.7 \text{ mmol/L}$ )

• **Enflamasyon belirteçleri**

Lökositoz (beyaz küre sayımı  $> 12.000/\text{mm}^3$ )

Lökopeni (beyaz küre sayımı  $< 4000/\text{mm}^3$ )

Normal beyaz küre sayımı ve immatur formlarının %10'dan fazla olması

Plazma C-reaktif protein  $> 2 \text{ SD}$

Plazma prokalsitonin  $> 2 \text{ SD}$

• **Hemodinamik belirteçler**

Arteriyel hipotansiyon (SKB  $< 90 \text{ mmHg}$ , OAB  $< 70$  veya SKB'da  $40 \text{ mmHg}$ 'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin  $2 \text{ SD}$  altına düşmesi)

SvO<sub>2</sub>  $> \%70$

Kardiyak indeks  $> 3.5 \text{ L/dk}$

• **Organ fonksiyon bozuklukları**

Arteriyel hipoksi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$ )

Akut oliguri (idrar çıkışı  $< 0.5 \text{ mL/kg/sa}$  veya  $45 \text{ mL/L}$  en az iki saat)

Kreatinin artışı  $> 0.5 \text{ mg/dL}$

Koagülasyon bozuklukları (INR  $> 1.5$  veya aPTT  $> 60 \text{ sn}$ )

İleus (bağırsak seslerinin olmaması)

Trombositopeni (trombosit sayısı  $< 100.000/\text{mm}^3$ )

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin  $> 4 \text{ mg/dL}$  veya  $70 \text{ mmol/L}$ )

• **Doku perfuzyonu**

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

Kapiller geri dolumda azalma

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

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere, diagnostik yöntem ve teknolojiye gelişmelere rağmen özellikle şok ve multiorgan sistem yetersizliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir tablodur (21,22). Son elli yılda sepsisli hastaların resüsitasyonu ve tedavisindeki önemli gelişmeler sayesinde masif hemoraji, majör travma, nekrotizan pankreatit ve diğer akut, ciddi, tıbbi ve cerrahi durumlarda hastaların kardiyovasküler kollaps, akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ya da böbrek yetmezliği nedeni ile erkenden kaybedilmeleri önlenmiş, ancak hastanın geç dönemde kaybedilmesine yol açan yeni problemler, sepsis, septik şok ve sonrasında çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) ortaya çıkmıştır (23,24).

Günümüzde yoğun bakım servislerinde tedavi altında olan hastaların en sık ölüm nedenlerinin sepsis olduğu artık herkesce bilinmektedir (14,25). Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek ülkemiz için olduğu gibi diğer ülkeler için de zordur. Sepsis, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölüm sebepleri arasında 10. ve koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakımlarda yatan hastalar arasında 2. sırada ölüm sebebidir (26,27).

ABD'de 1979 yılından 2000 yılına kadar yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 10.319.418 sepsis vakası izlendiği ve bunun da hastaneye yatan hastaların %1.3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (28). Yine aynı çalışmada sepsis insidansında 22 yılda, yıllık %8.7'lik artış olduğu gösterilmiştir. Bu artmış insidansın nedenleri; invaziv araç ve girişimlerin artması, immünosüpresif ilaçlar, kemoterapi, transplantasyon, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonunda epidemik artış ve mikrobiyal dirençte artıştır (27).

Yapılan bir diğer çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl en az 215.000'i ölümlerle sonuçlanan 750.000 sepsis olgusu görülmektedir (14). Avrupa'daki yoğun bakımlarda ise ağır sepsis prevalansı %9-25'tir (25). Ağır

sepsise bağlı ölüm oranı, yoğun bakım bilimindeki ilerlemelere karşın, %30-50 arasında değişmektedir (25,32). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise yoğun bakım servislerinde sepsis insidansının %7.6-15.8 arasında olduğu bildirilmiştir (29-31).

### 3. ETİYOLOJİ

Çok sayıda enfeksiyon sepsis nedeni olabilirse de solunum sistemi enfeksiyonları en sık rastlanan enfeksiyon odaklarıdır. Bunu intraabdominal ve cerrahi saha enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları takip eder (15,33). Enfeksiyon odağı ise toplum ve hastane kaynaklı sepsislerde değişebilmektedir. Toplum kaynaklı sepsislerde pyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kolanjit-kolesistit, menenjit, endokardit en sık karşılaştığımız odaklar olup, hastane kaynaklı sepsislerde ise üriner sonda ilişkili pyelonefrit, ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyon (sekonder peritonit, abse) ve yabancı cisim enfeksiyonları (damar içi kateterler, ventrikülo-peritoneal kateterler) en sık odaklardır.

Sepsis etiyojisinden bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler olarak pek çok farklı mikroorganizma sorumlu olabilmektedir. En sık etken bakterilerdir. Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *E. coli* (%25), *S. Pneumonia* (%16) ve *S. aureus'tur* (%14) (34). Nozokomiyal sepsiste ise antibiyotikler kullanım alanına girmesinden önce en sık etken streptokoklar ve stafilokoklar iken; antibiyotik kullanım döneminde gram negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (34-36). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise Gram (+) bakteri sepsislerinde artış dikkati çekmektedir (37).

Sepsisli hastalarda çoğunlukla malignite, KOAH, kronik böbrek yetersizliği, siroz ve diabet gibi bir eşlik eden hastalık veya immünsüpresyon, steroid kullanımı, asplenizm, kemoterapi, nötropeni, yabancı cisim varlığı, majör cerrahi geçirme ve obstrüksiyon (renal, biliyer, intestinal) gibi zemin hazırlayıcı bir faktör bulunmaktadır.

Vincent ve ark.'nın (15) 2006 yılında yayınladıkları 23 Avrupa ülkesini kapsayan çalışmada; sepsisteki hastaların %60'ında kültür pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %40'ında Gram (+) organizma, % 38'inde Gram (-) organizma, %17'sinde mantar ve %18'in de ise karışık üreme tespit edilmiştir.

#### **4. FİZYOPATOLOJİ**

Sepsisin fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Her ne kadar sepsis olayını tetikleyen mikroorganizma herhangi bir bakteri, mantar, virüs yada bir parazit ise de infeksiyondan başlayan bu transdüksiyon ağyolunun kompleks bir konak yanıtına yönelmesi patolojinin esasını oluşturur.

Sepsis patogenezindeki yeni gelişmeler, tanı ve tedavideki yenilikleri de beraberinde getirmektedir. Üzerinde en fazla yoğunlaşılın Gram (-) bakteri sepsisidir. Gram (-) bakterilerin hücre duvarını içte peptidoglikan tabaka, dışta lipopolisakkaritler, proteinler ve fosfolipitler oluşturur. Lipopolisakkarit tabakada yer alan endotoksin molekülü hücre membranında kaldığı sürece inaktiftir. Hücrenin hızla büyümesi veya hücre yıkımı sırasında açığa çıkan endotoksin ve bu molekülün en iç kısmında yer alan lipid A maddesi, sepsisteki olaylar dizisini başlatan anahtar moleküllerdir (38,39). Bunun yanında toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, Gram (+) bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, viral ve mantar antijenleri sepsis kaskatını başlatabilir (40-42).

İnsan vücudunda, yaklaşık 1000 m<sup>2</sup>'lik yüzeye sahip endotel çok dinamik bir organdır. Endotel kan ile doku arasında bir yüzey oluşturur (7). Böylece hem mikrosirkülatuar kan akımını hem de hücre trafiğini kontrol eder. Örneğin, endotelden salınan nitrik oksit (NO) çok kısa etkili, kuvvetli bir vazodilatatördür ve mikrodolaşımın modülasyonunda çok etkilidir. Endotelial adezyon molekülleri ise inflamatuvar hücreleri inflamasyon sahasına yönlendirir.

Normalde endotel tromborezistandır. Antikoagülan özelliği, endotel hücre yüzey proteinleri ve salınan antikoagülan moleküllere bağlıdır. Bütün bunlar

gösteriyor ki, doku ile kanı birbirinden ayırması yanında, endotel hücrelerinin damar tonusu, koagülasyon ve enflamasyon cevabının regülasyonunda önemli bir görevi vardır (1).

Mikroorganizmaların hücresel yapıları ve toksinleri, dolaşımdaki mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer farklı birçok hücreyi uyarak güçlü mediyatörlerin salınmasına neden olurlar. Bunların en önemlileri; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve trombosit aktive edici faktör'dür (PAF) (40-49) (Tablo 3).

Enfeksiyona sistemik yanıt salınan mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bir kısmı proinflamatuvar (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8) ve bir kısmı ise antiinflamatuvar (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Mediyatörlerin salınımını takiben koagülasyon sistemi, kompleman sistemi, fibrinolizis ve kinin sistemi aktive olur (40,47-49).

Mikroorganizma ve ürünlerinin direkt veya sitokinlerin indirekt etkisine maruz kalan endotel hücreleri, büyük fizyolojik değişikliğe uğrar. Adezyon molekülleri etkinliği artar, vazoaaktif maddeler salınır ve enflamatuvar mediyatörler (IL-6 gibi) salınır. Bu değişiklikler enfeksiyona karşı koymak için olsa da, aşırı derecede aktive olan endotel bir süre sonra kendine zarar verir hale gelir. Fonksiyonu bozulan endotel mikrosirkülasyonu sürdürmez, kapiller geçirgenlik artar, bu da mikrosirkülasyonu daha da bozar. Sepsiste endotele zarar veren diğer nedenler arasında; toksik oksijen radikallerini (reperfüzyon hasarında), yapışan nötrofillerden salınan süperoksit ve proteazları ve endotel hücre apoptozunu sayabiliriz.

Sepsiste araşidonik asit metabolitleri de önemli rol oynar. Siklooksijenaz yoluyla prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yoluyla ise lökotrienler açığa çıkar. Endotoksin ve TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi mediyatörler araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını ve sentezini aktive eder. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstriktör ve prostoglandinler ise vazodilatatör etkiye sahiptir. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda rol alırlar (50).



Normalde sitokin yanıtı belli bir düzen içerisinde düzenlenir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuar reaksiyon (SIRS) veya kompensatuar antiinflamatuar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak ta sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (51)

**Tablo 3. Sepsiste inflammatuar mediyatörler**

Konak Hücre	Proinflammatuar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Anti-inflamatuar Mediyatörler
<b>Monosit\Makrofaj</b>	TNF- $\alpha$ ,IL-1,IL-8,doku faktörü,prostonoidler, Lökotrienler,PAF,NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra, sTNFr, TGF- $\beta$
<b>Nötrofil</b>	İntegrin ekspresyonu, Süperoksit radikalleri, TNF- $\alpha$ , IL-1		BPI, Defensinler Asikloksiasil hidrolaz
<b>Lenfosit</b>	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	IL-12	IL-4, IL-10, Sıl-2r
<b>Endotel Hücresi</b>	selektin,VCAM, ICAM, NO, doku Faktörü		
<b>Trombosit</b>	serotonin, prostonoidler	PDGF	
<b>Plazma Komponentleri</b>	koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

**BPI**, bakteriyel/permeabilite arttıran protein; **CRP**, C-reaktif protein; **ICAM**, hücre içi adezyon molekülü; **IFN- $\gamma$**  interferon - $\alpha$ ; **IL-1Ra**, interlökin-1 reseptör antagonisti; **LBP**, lipopolisakkarid bağlayan protein; **NO**, nitrik oksit; **PAF**, trombosit aktive eden faktör; **PDGF**, trombositte açığa çıkan büyüme faktörü; **sIL-2r**, solubl IL-2 reseptör; **sTNFr**, solubl TNF reseptör; **TGF- $\alpha$** , transforming büyüme faktörü; **TNF**, tümör nekroz faktörü; **VCAM**, damar hücre adezyon molekülü.

#### 4.1. NORMAL KOAGÜLASYON

Damar endotelyumunda zedelenme olduğu zaman, aynı anda başlayan ve birlikte çalışan mekanizmalarla zedelenme bölgesinde pıhtı oluşumu başlar. Pıhtı oluşumunda 3 mekanizma rol oynar:

1. Vazokonstrüksiyon
2. Trombosit adezyonu ve agregasyonu
3. Fibrin oluşumu (52-54)

Pıhtı oluşumu, damar zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstrüksiyonla başlar (54). Endoteldeki zedelenme sonucu açığa çıkan subendotelyal doku trombositlerin yapışması için zemin görevi görür. Subendotelyal doku aynı zamanda Faktör VII'ye bağlanarak pıhtılaşmayı başlatacak olan doku faktörünün ve trombosit adezyonu için esansiyel bir kofaktör olan von Willebrand faktörünün de (FVIII: v WF) kaynağını oluşturur.

Endotel hücre yüzeyinde granüler membran protein 140 (GMP-140) adlı aktivasyon antijeni bulunur. GMP-140 ve endotelyumdaki P-selektin primer olarak zedelenme bölgesinde monosit ve granülositlerin tutunmasını sağlar. Trombositlerin subendotelyuma yapışmasını takiben, trombosit agregasyonu başlar. Agregasyonu aktive eden, subendotelyal dokulardaki kollajendir (54-55). Agregasyon sırasında trombositlerden salınan Adenozin-5-difosfat (ADP), prostaglandin G2 (PGG2) ve tromboxan A2 (TxA2) gibi maddeler, agregasyonu daha da artırır(54). Öte yandan eş zamanlı olarak başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombin, bir yandan trombosit agregasyonuna katkıda bulunurken, bir yandan da fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Daha sonra F XIII aracılığıyla fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşur. Böylece sağlam ve stabil bir pıhtı oluşur (52,54,56).

Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde olması, pıhtılaşma sisteminin ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engeller. Endotelden salınan prostaglandin I2 (PGI2) ve nitrikoksit (NO) trombosit aktivasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (54). Endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin

trombinle birleştğinde, kuvvetli bir pıhtılaşma inhibitörü olan protein C'nin aktivasyonuna neden olur. Damar içi fibrinolizin en önemli aktivatörü olan doku plazminojen aktivatörü de endotelde yapılır. Yine endotel yüzeyinde bulunan antitrombin III aktive pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunda önemli rol oynar (56).

## **TROMBOSİTLER ve FONKSİYONLARI**

Trombositler 2-4 µm çapında, boyu eninden uzun olan bir diski andırır. Kanda normalde mikrolitrede 150.000-400.000 kadar bulunur ve 9-10 gün süreyle dolaşırlar. Çekirdekleri yoktur, kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilirler. Koagülasyon mekanizmasında rol alan spesifik granüller içerirler (52,54). Trombositlerde 3 tip sekretuar granül bulunur:

1. Lizozimler: Asit hidrolazlar bulunur.
2. Yoğun cisimler (elektron yoğun granüller): Adenozin trifosfat (ATP), ADP, kalsiyum, serotonin içerirler.
3. Granüller: Trombositlere özgü proteinler bulunur. Bunlar heparini nötralize eden faktörler içerir.
4. Tromboglobülin, fibrinojen, trombosit faktör 3, FVIII: vWF, trombospondin, fibronektin ve çeşitli büyüme faktörlerini içerirler (54).

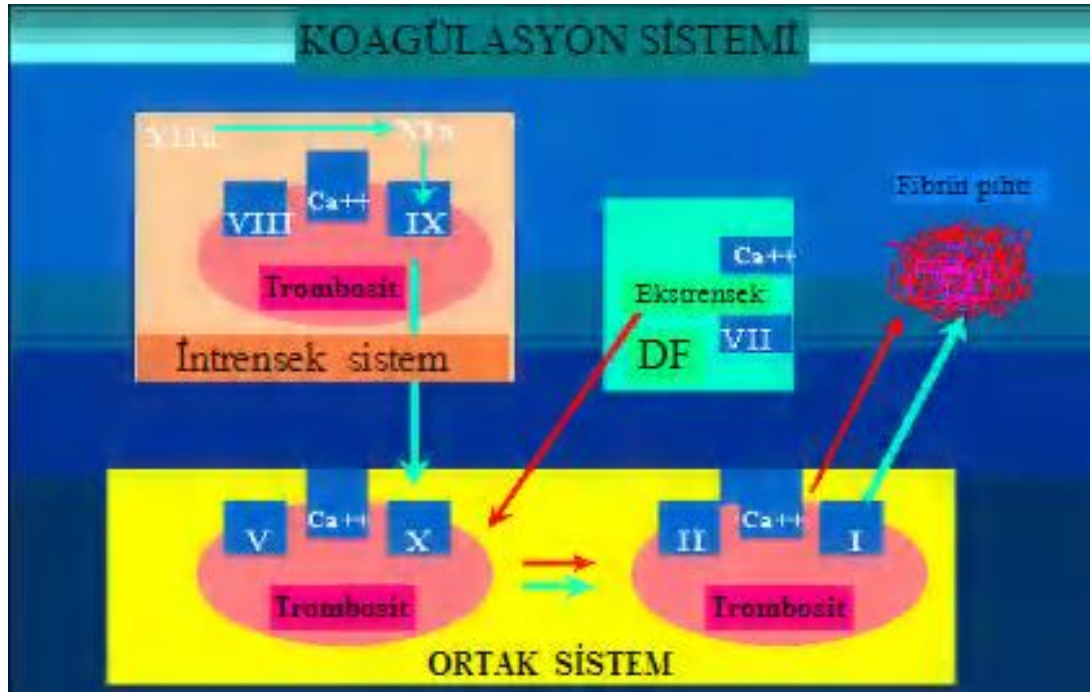
Hemostaz sırasında trombositler:

1. Hücre içi granüllerden TxA2 ve serotonin gibi potent vazokonstrüktör maddeler salgılayarak,
2. Damarda zedelenme olan yerde kümeleşip tıkaç oluşturarak,
3. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu için yüzey oluşturarak görev yaparlar (52,54).

Akım hızının yüksek olduğu yerlerde trombositlerin subendotelial hücre dışı matrikse yapışabilmesi için vWF'e ihtiyaç vardır. Trombositlerin yüzeyinde adezyon için glikoprotein Ib (GPIb) ve agregasyon için glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/GPIIIa) reseptörleri bulunur. GPIIb/GPIIIa aynı zamanda bir fibrinojen reseptörü gibi davranır (54).

## KOAGÜLASYON KASKADI

Laboratuvar incelemesi açısından bakıldığında, kaskad intrensek ve ekstrinsek yol olmak üzere 2'ye ayrılır (Şekil 1). Ekstrinsek yol için PT ölçümü, intrensek yol için APTT ölçümü sıklıkla kullanılır. Normal pıhtılaşma mekanizması klasik olarak 3 evrede ele alınır. Birinci evrede plazma, trombosit ve doku sıvıları tromboplastini oluşturur. İkinci evrede tromboplastin ve kalsiyum iyonunun etkisiyle protrombin trombine çevrilir. Üçüncü evrede de trombinin etkisiyle fibrinojenden fibrin tıkaçı oluşur (54,57).



Şekil 1. Koagülasyon Şelalesi (57).

## **TROMBOSİT FONKSİYON TESTLERİ**

Trombosit disfonksiyonunun tanısı primer olarak hasta hikayesi ve fiziksel bulgularına dayanır (52-54). Bununla birlikte hemostazla ilgili bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar testleri trombosit veya plazma pıhtılaşma fazı anormalliklerini ortaya çıkarır (51,52).

### **Trombosit Sayısı**

Normal trombosit sayısı 150.000–400.000  $\mu$ L'dir (51,52). Trombosit sayısı 20.000  $\mu$ L üzerinde ise spontan kanama nadirdir. Bununla birlikte trombosit fonksiyonu anormal ise uzamış veya spontan kanama daha fazladır. Trombositlerde sayısal veya işlevsel yetersizlik olduğunda kanama zamanı, turnike testi, pıhtı büzüşmesi, cam yüzeyine adezyon (Salzman testi) ve trombosit agregasyon testleri patolojik sonuçlar verir (54,57).

### **Kanama zamanı**

Kanama zamanı; insizyonun uzunluğu, derinliği, venöz basınç ve vazodilatasyon derecesi gibi çok sayıdaki değişkene bağlıdır. Kanama zamanı 10 dk'dan daha kısa ise anormal klinik kanama nadirdir.

Kanama zamanı hasta başında çalışılabilen trombosit tıkaç formasyonunun hassas bir göstergesidir. Bununla birlikte non-spesifiktir. Defektif damar duvarları, düşük fibrinojen veya vWF, şiddetli anemi sebebiyle değişkenlik gösterebilir (53,54,57).

### **Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)**

Tek veya çok sayıdaki pıhtılaşma kusurlarının ortaya çıkarılabilmesi için son derece elverişli bir tarama yöntemidir. Normalde 25-40 saniyedir. İntrensek sistem aktivitesini (Faktör I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII) ölçer. Aynı zamanda heparin tedavisinin takibinde de kullanılır (54,57).

### **Protrombin Zamanı (PT)**

Plazmaya küçük miktarda tromboplastin ekstresi ilave edildiği zaman pıhtılaşmanın meydana gelmesi için geçen zamanın saniye olarak ifadesidir. Normalde 12-20 sn'dir. PT karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi çeşitli edinsel durumlarda görülen pıhtılaşma bozukluklarının ortaya çıkarılmasında değerli bir tarama testidir. Ekstresek sistem aktivitesini (Faktör I, II, V, VII ve X) ölçer. Kumadin grubu antikoagülanlarla yapılan tedavinin izlenmesinde de yararlıdır (54,57) .

### **International Normalized Ratio (INR)**

Warfarin tedavisini izlemek için PT zamanı INR şeklinde rapor edilmektedir. INR warfarine spesifik tromboplastinin hassaslığına bağlı olarak, international sensivity index olarak isimlendirilir. Normal değeri 1'dir (54,57) .

### **Trombosit Agregasyon Testleri**

Trombosit agregasyonunun değişik yönlerini değerlendiren farklı metodlar kullanılmıştır;

Flow Sitometre: Tek başına hücrelerin büyüklük, granülarite, hücre membranı üzerinde reseptörlerin ifade edilmesi ve intrasellüler elektrolit konsantrasyonları hakkında hücre özelliklerinin değerlendirilmesine izin veren sensitif bir tekniktir. Flow sitometre, uyarılmamış trombositleri ve trombosit agonistleri ile indüklenen trombosit aktivitesini araştırmada kullanılabilir (52-54).

Bifazik Cevaplı Trombosit Agregasyon Testleri: Agrometrik ölçümün esası, spektrofotometrik olarak emilimdeki azalmaya dayanır. Primer agregasyon agonistle stimülasyonun direkt sonucudur. Oysa sekonder agregasyon esas olarak trombositlerden salınan TxA<sub>2</sub>'ye cevaptır (52).

Trombosit fonksiyonunun ölçütleri: Standart bir zamandan sonra agregasyon trasesinin maksimal yüksekliği, trombosit agregasyonunun standardize miktarını indüklemek için gereken agonistin eşik konsantrasyonu ve agregasyon testinin eğimidir (52,57). Yaygın olarak kullanılan preagregatuar maddelere ADP, trombin, epinefrin, kollajen, trombosit aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit (AA), aspirin dahildir. ADP ve epinefrin zayıf agregatuar agonistler iken, trombin ve trombin reseptör aktive edici peptit (TRAP) güçlü agonistlerdir (52,57).

### **Salınma Reaksiyonu Testleri**

Spesifik granül, trombosit faktör 4 (heparin nötralizan faktör) ve tromboglobülin (prostasiklin inhibitörü) içerir. Bunlar plazmada ölçülebilir ve *in vivo* trombosit aktivasyonu ve salınmasının göstergeleridir. Adenin nükleotidler ve C14 serotonin (granül içerikleri) sadece *invitro* ölçülebilir (52,53).

### **Trombosit Fonksiyonunun Viskoelastik Ölçümü**

Tromboelastografi ve Sonoclot analizi tam kan yada pıhtı oluşumu esnasındaki rekalsifiye plazmanın viskoelastik özelliklerini ölçer. Tromboelastogramın maksimum amplitüdü kan pıhtısının mutlak gücünün bir ölçüsüdür ve kısmen trombosit sayısı ve fonksiyonuna bağlıdır. Sonoclot trasesinin zirve empedansı da trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu viskoelastik ölçütler sıklıkla rutin koagülasyon testleri ile koraledir (52–54,57).

## **4.2. SEPSİSDE KOAGÜLASYON**

Sepsiste enflamasyon, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hemostatik mekanizmadaki dengenin bozulması ve yaygın damar içi koagülapatinin organ disfonksiyonu ve yetersizliklerinde anahtar görevi görmesinin ortaya çıkması, hem sepsis patofizyolojisi hem de tedavisinde yeni açılımlar yaratmıştır (1,3,7,8). Olay, mikroorganizma ve

toksinlerinin direkt ya da TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi sitokinlerin indirekt olarak endoteli hasarlamasıyla başlar (8). Subendotelyal doku etkilenir ve kollajenaz salınır. Sepsiste doku faktörüne bağlı olarak Faktör VII aktive olur, bu da ekstrensek koagülasyonu tetikler. Ekstrensek yolla aktive olan F VI, F XI'i aktive ederek intrinsek yolu da aktive etmiş olur ve trombin yapımı artar. Trombin de F VIII ve F XI'i aktive eder. Böylece ekstrensek yol koagülasyon kaskadını başlatır, intrinsek yol da koagülasyon sürecine katılır (1).

Normalde damar yüzeyleri antikoagülan özelliğe sahiptir. Akut faz proteinleri (CRP gibi) ve birçok sitokin endotel hücreleri, monositler ve nötrofillerden doku faktörü (TF) salınmasına yol açar. Bu da ekstrensek yolla intravasküler trombin oluşmasına yol açar. İntrensek yolun aktivasyonu daha fazla trombin oluşmasına yol açar. Sonuçta tüketim koagülopatisi (DİK-dissemine intravasküler koagülopati) gelişebilir ve spontan kanamalar başlayabilir. Yine de septik hastalarda ciddi kanama diyatezi sık değildir (<%3) (1). Endotel hasarı sonucu nötrofil aktivasyonu, nötrofil-endotelyal hücre adezyon ve enflamatuvar sitokinlerin sürekli artmasıyla enflamasyon daha da artırılır. Bu da daha fazla endotel hasarı demektir.

Fizyolojik olarak aşırı koagülasyon, antitrombin (AT III), trombomodülin-Protein C-Protein S ve doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) gibi bazı doğal antikoagülanlarla önlenir (1). Normal şartlarda endotel yüzey proteinleri, trombomodülin ve endotel protein C reseptör (EPCR) protein C'yi ve etkilerini aktive eder. Sepsiste endotel hasarından dolayı trombin oluşması yanında trombomodülin ve EPCR fonksiyonu yetersiz hale gelir ve böylece antikoagülan sistem de bozulur (1,7). Yani koagülasyonun aktivasyonu yanında fibrinoliz de inhibe olur. Çünkü PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör) ve TAFI (trombince aktive edilen fibrinoliz inhibitörü) gibi iki fibrinoliz inhibitörünün seviyesi artar. Sepsisli hastalarda hem tüketim artması, hem de yapımdaki azalmadan dolayı Protein C ve AT III seviyesi düşer. Böylece pro-ve antikoagülan denge bozulur, prokoagülan aktivite hakim olur (1,8).

Antikoagülasyonun etkisi yanında aktive protein C (APC)'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. APC, LPS'ye makrofajların cevabını



azaltarak, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokinlerin salınmasını azaltır. Yine APC, sitokin yapımında çok önemli olan NF- $\kappa$ B'nin nükleusa göçünü engelleyerek inflamasyonu azaltır. Sepsiste Protein C seviyesi düşer, dolayısıyla enflamatuvar kontrol bozulur. Bu yüzden ağır sepsis ve septik şokta APC önerilmektedir (58).

Ağır sepsis ve septik şokta, ölüm riski yüksek (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II>25, çoklu organ yetersizliği, septik şok, sepsis nedenli ARDS) ve kanama riski nedeniyle kontrendikasyon oluşturmayan olgularda rh APC kullanılır (58). Çünkü, rh APC endojen bir antikoagülan olup antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu büyük, çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (59). Sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu olan hastalarda sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.

### **Sepsiste Fibrinolizin Bozulması**

Mikrodolaşımdan trombüslerin uzaklaştırılması ve kanın akıcılığının korunması için fibrinoliz çok önemlidir ve koagülasyon sisteminin bir parçasıdır. Plazminojeni plazmine çevirerek fibrinolizi aktive eden enzim doku plazminojen aktivatörü (tPA-tissue plasminogen activator) olup, esas kaynağı endotel hücreleridir. Plazmin büyük oranda PAI-1 tarafından inhibe edilir. Alfa-2 antiplazmin ve TAFI fibrinolizi inhibe eden diğer sistemlerdir. Eksperimental olarak sitokin (TNF- $\alpha$ ve IL-1) verilmesinden 1-2 saat sonra PAI-1 seviyesi artar, fibrinoliz aktive olur ve plazmin-antiplazmin (PAP) kompleks ortaya çıkar (1). PAI-1 seviyesi komplike olmayan sepsislerde normal olabilse de, septik şokta ileri derecede artar.

### **5. SEPSİSTE KLİNİK ve TANI**

Sepsisteki hastalarda tipik olarak ateş, taşikardi, takipne ve lökosit sayısında artış gibi sistemik enflamasyon bulguları vardır. Ciddi sepsiste kardiyovasküler, respiratuvar, renal, metabolik ve hematolojik işlev bozuklukları tabloya eşlik eder. Kardiyovasküler bulgular miyokard

depresyonu, taşikardi ve hipotansiyondur. Hipotansiyon (OAB < 65 mmHg) doku hipoperfüzyonunun göstergesidir. Hipotansiyon olmaması muhtemel bir subklinik hipoperfüzyon olasılığını ekarte ettirmez. Septik şokun özelliği yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen hemodinamik desteği sürdürmek için vazoaaktif ajanlara gereksinim olmasıdır. Respiratuvar sistem disfonksiyonları, akut akciğer hasarı ve/veya akut respiratuvar distres sendromu sonucu akut solunum yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir .

Sepsise bağlı renal disfonksiyon tipik olarak oligürük renal yetmezlik şeklindedir. Tablo tam bir akut böbrek yetmezliği durumuna dönüşebilir. Santral sinir sistemi disfonksiyonları mental durumu hafiften komaya kadar değiştiren ensefalopati şeklinde ortaya çıkar. Ensefalopati de kardiyovasküler, solunumsal ve renal yetmezlik gibi mortalitenin belirleyicisi değildir.

Sepsiste karaciğer disfonksiyonları kolestazis ile ortaya çıkabilir ve enflamatuvar mediyatörlerin neden olduğu safra kanaliküllerinin işlev bozukluğu sonucu hafif hiperbilirübinemi vardır. Transaminazlarda hafif bir yükselme görülebilir; massif yükselme şok karaciğeri (iskemik hepatit) bulgusudur. Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi görülebilir. Endojen klatekolaminler insülin salınımını inhibe eder ve hem de glukoneogenez artar; bu da daha önce diyabet olmaksızın glisemik kontrolde yetersizlikle sonuçlanır.

Hematolojik bulgular, immünolojik trombositlerin harap olması ve tüketim koagülopatisidir. Koagülopati tüm ciddi sepsisli hastalarda mevcuttur. Sepsisin tedavisinin ilk 24 saatinde hematolojik işlev bozukluğunun artması yüksek organ yetmezliği ve ölüm riski için belirleyicidir. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesi yüksek mortaliteye işaret eder.

SIRS kriterleri birçok klinik tabloda ortaya çıkabileceği gibi sepsis çok daha farklı bir klinik tablo ile ortaya çıkabilmektedir. Özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ) başta olmak üzere hastanede gelişen sepsis kliniği ile çok sayıda klinik tablo karışabilmektedir. Pankreatit, politravmalar, yanık, pulmoner emboli, miyokard enfarktı, venöz tromboz, tiroid krizi, akut adrenal

yetmezlik, organ reddi, kan ürünleri ile tedavi, sitokin uygulamaları, malign hipertermi, tümör lizis sendrom veya subaraknoid kanama sepsis ile karışabilecek tabloların başlıcalarıdır. İşte bu durumda bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile sepsis tanısı konulabilmesi ya da sepsis tanısının desteklenebilmesi çok üzerinde durulan bir konudur. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin bu amaçla en çok denenilen belirteçler olmuştur .

CRP, başlıca karaciğerde sentezlenen, özellikle IL-6, IL-1B ve TNF- $\alpha$  uyarısıyla yapılan, özellikle bakteri eradikasyonunda çok önemli işlev gören bir akut faz proteindir. Geç dönemde gerçekleşen artışı nedeniyle sepsis gibi çok dinamik bir süreçte faydalı olmayacağı, sepsis dışı bir çok nedende yükselebilmesi (travma, yanık, cerrahi, enfarktüs, vb) nedeniyle özellikle YBÜ hastalarında çok faydalı bir sepsis tanı testi olarak kullanılamayacağı sonucuna ulaşılmıştır (60,61). Prokalsitonin, 1989'da bulunmuş ve 1993 de sepsisle ilişkisi belirlenmiştir (62).

Prokalsitonin (PKT), normalde tiroid C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin propeptididir. PKT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda (<0.05 ng/mL) bulunur (63,64). Bakteriye lipopolisakkarid uyarısı ile mononükleer hücrelerden ve TNF-alfa, IL-6 uyarısı ile karaciğer hücrelerinden sentezlendiği sanılmaktadır. Uyarıdan 3-4 saat sonra artış başlar ve pik değere yaklaşık 6 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 25-30 saattir. Böbrek yetmezliğinde bu süre %30 kadar uzamaktadır.

Sepsis ve septik şoka geçiş metabolik ve işlevsel organ yetmezliği ile komplike olup PKT düzeyinde anlamlı artışa yol açmaktadır (65). Yalnız, PKT ile de sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsisin ayırımı her zaman kolay olmamaktadır. CRP düzeyi hafif derecede enfeksiyonlarda da artış gösterdiğinden PKT ile karşılaştırıldığında daha duyarlıdır. Ancak CRP artışı özgül olmayabilmektedir. Serum CRP düzeylerinde artış ya da azalma yanıtı PKT'ye göre daha yavaş olmaktadır (66).

Enflamatuvar aktivite ve sepsisin derecesi ile PKT arasında iyi bir korelasyon vardır. PKT düzeyinde bakteriyel olmayan enflamatuvar durumlarda (kardiyojenik şok, çoklu organ yetersizliği sırasındaki şok) da

artış olmaktadır (67). Bu durumlarda PKT uyarılmasının bakteriyel translokasyon ya da proinflatuar sitokinlerin salınımı yoluyla olduğu düşünülmektedir (66).

Viral enfeksiyonlar, enflamatuar olaylar ve lokalize bakteriyel enfeksiyonlar PKT'de hafif artışa yol açarken sistemik bakteriyel enfeksiyonda ciddi artış olduğu saptanmıştır. Sepsis için tanı koydurucu sınır değer tam olarak oluşturulamamıştır. Hasta grupları ve sınır değer farklılıklarından dolayı yapılan çalışmalarda sepsis tanısında PKT duyarlılığı %65-97 özgüllüğü %48-94 arasında bulunmuştur (60,61). Viral enfeksiyonlar ve enflamatuar durumlarda 1.5 ng/mL düzeylerine çıkmaktadır. PKT>2 ng/mL üzeri değerlerinin ağır sepsis, >11.6 ng/mL değerlerin septik şok tanımında faydalı olabileceği belirtilmiştir (68). Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve enflamasyonda PKT düzeyi 100 ng/mL'nin üzerine çıkabilmektedir (61). Yoğun bakımda, yenidoğan sepsisinde özellikle başarılı olduğu düşünülmektedir (69). Diğer bir avantajı hasta başında semikantitatif olarak PKT ölçümünü sağlayan testlerin kullanımında bulunmasıdır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, enflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PKT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PKT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir (61). Sepsisin ağırlığı ve prognozu göstermek açısından PCT daha başarılı bir parametre olarak tanımlanmıştır. Simon ve ark. (70) yaptıkları metaanaliz sonucunda hastaneye yatırılan hastalarda, bakteriyel enfeksiyonların tanısında, PKT seviyesi ölçümününün CRP ölçümüne kıyasla daha başarılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Endotoksin, gram negatif bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki hücre duvar komponentidir ve mononükleer hücrelerin uyarısı ile sepsis oluşumunda temel uyarıcı olarak belirlenmiştir. Tedavide kullanılan antibiyotiklerin de endotoksin salınımını yarıdıkları saptanmıştır (71). Limulus lizat testi ile endotoksin ölçümü gram negatif bakteriyemi ve sepsislerde denenmiş tanısal değerinin düşük olduğu gösterilmiştir (72).

Sonuç olarak sepsis tanısı için uygun, standartize edilmiş bir tanı metodu bulunmamaktadır. Sepsisin tek bir hastalık olmaması, kompleks birçok tablonun sepsis olarak ortaya çıkabilmesi tek ve mükemmel bir tanı testini de imkansız kılmaktadır. Özel hasta gruplarında (immunsupresif, politravma, vb) aralıklı prokalsitonin ölçümleri faydalı olmaktadır.

Sepsis şüphesi olan her hastada kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü ateş ve titreme döneminde mümkün olduğunca çabuk ve mutlaka antibiyoterapi öncesinde alınmalıdır. En az iki şişe alınması önemlidir. Kateter varlığında kateter ve periferden eş zamanlı olarak alınarak laboratuvara gönderilmeli ve alınış yerleri şişelerde belirtilmelidir. Kateter yok ise 15-30 dakika arayla alınan iki kan kültürü ya da aynı anda farklı venlerden alınan kan kültürü kullanılabilir.

## **6. TROMBOELASTOGRAFİ (TEG)**

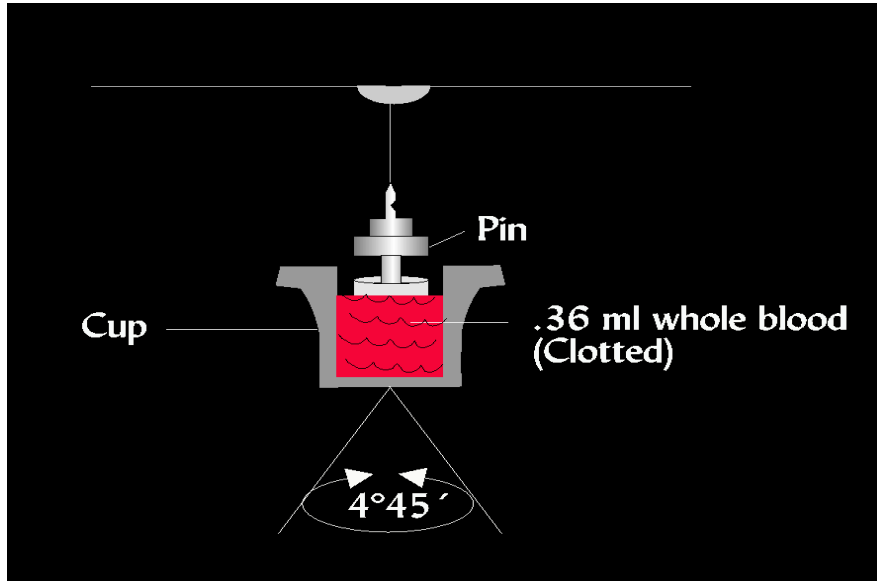
Tromboelastografi (TEG), pıhtılaşma sisteminin değişik ögelerini değerlendirmek için kullanılan bir kan viskozitesi izleme yöntemidir. Tromboelastografi (TEG), koagülasyon kaskadı ve trombositler arasındaki etkileşimi belirleyerek, hemostatik fonksiyonların değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu yöntemle hiperkoagülasyon yanında hipokoagülasyon hakkında da bilgi edinilebilir (73). Tromboelastogram (TEG), test materyali olarak tam kanın kullanıldığı koagülasyonu bütünüyle değerlendiren birden çok verinin elde edilebilme özelliğine sahip bir cihazdır (9-11).

Tromboelastografi, konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur. 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (74). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir.

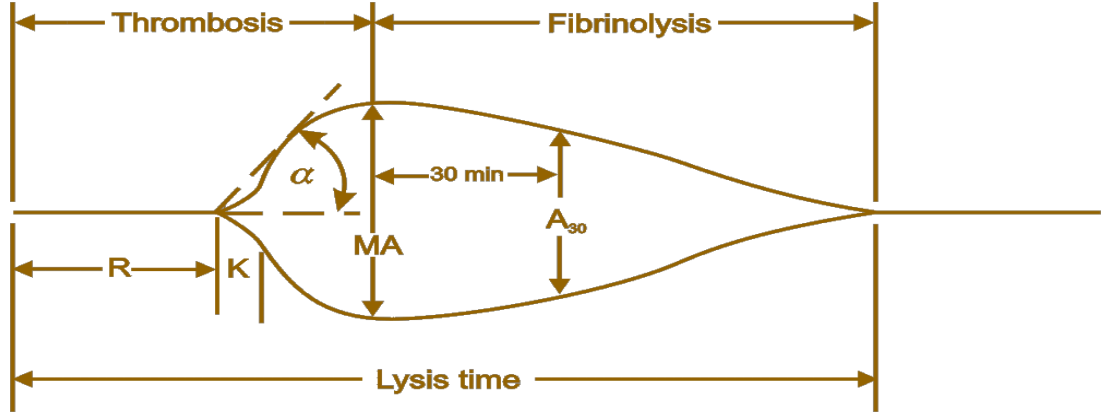
TEG hassas bir cihazdır ve kullanımı için eğitim ve titizlik gereklidir. Genellikle, cihazda birbirinin eşi olan iki kanal vardır, böylece iki kan örneği eş zamanlı çalışılabilir. Her kanal, bir taban üzerinde oturtulan tek kullanımlık silindirik bir plastik boru içerir. Bir pipet aracılığı ile buraya 360 µL kan doldurulur. Tabanda kan örneğinin 37°C'ye ısıtılmasını ve bu sıcaklıkta

korunmasını sağlayan ısıtılmış bir bölme vardır. Plastik bir kılıf ile kaplanmış tek kullanımlık bir piston (şekil 2 ), bir tel aracılığıyla kan örneğinin içine sarkıtılır. Plastik borunun yerleştirildiği taban 9 sn aralıklarla sırayla saat yönünde ve saatin ters yönünde 4° 45' döner. Her dönüşten sonra 1 sn'lik dinlenme arası vardır. Plastik borunun salınma hareketi kan pıhtılaşmaya başlamadan önce pistona iletilmez. Koagülasyon başladığında, kanın viskozitesi artar ve plastik borunun dönüşü giderek artan oranlarda pistona iletilir. Pistonun torku sarkıtılan tele iletilir. Bu sinyaller güçlendirilerek bir bilgisayar ekranına iletilir.

Bu şekilde, TEG paterni gelişiminin gerçek zamanlı değerlendirilmesi yapılabilir. Eğrinin simetrik doğası kap ve pistonun salınarak dönmesinden kaynaklanmaktadır. TEG verileri, zaman horizontal ekseninde olmak üzere zaman büyüklük şeklinde gösterilir (şekil 3).



**şekil 2. Piston ve plastik boru**



**Şekil 3. TEG ölçüm parametreleri**

**R = reaksiyon zamanı;** testin başlangıcından 2 mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. R değeri tam kan pıhtılaşma zamanına benzerdir. R'nin uzaması pıhtılaşma faktörleri eksikliği veya heparin gibi antikoagülanlar ile ilişkilidir.

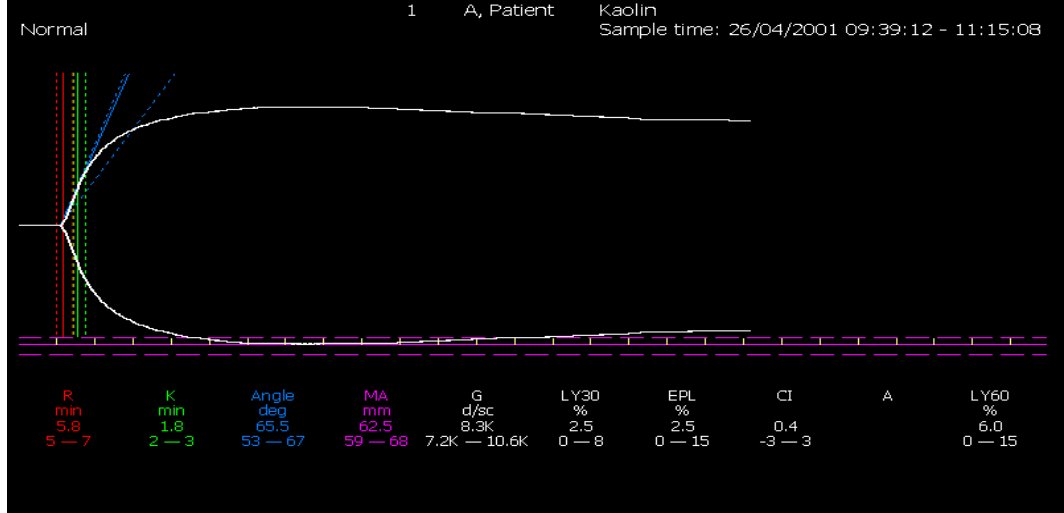
**K = (koagülasyon zamanı);** R'den 20 mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. Pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. K, pıhtılaşma faktörleri eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluklarında antikoagülasyonla artar.

**A = (alpha) açısı;** Eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı açıdır. K gibi pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. Trombosit fonksiyonları güçlü ise açı küçülür. Alfa açısı, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluğunda artar.

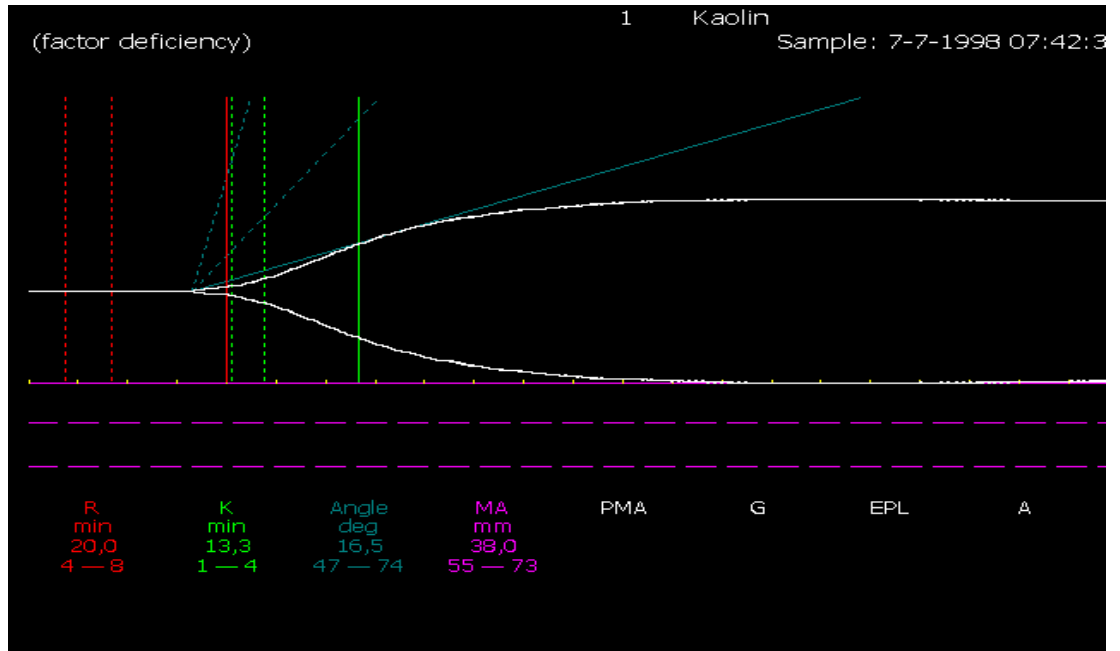
**MA = (Maksimum amplitüd);** eğrinin ulaştığı maksimum amplitüttür. Pıhtının maksimum gücünü gösterir ve esas olarak trombosit ve fibrinojenin fonksiyonudur. MA, ciddi faktör eksikliklerinde ve heparin tedavisinde azalır.

**MA<sub>60</sub> ;** MA'dan 60 dakika sonra amplitüd değeridir. MA değerindeki azalma oranını ölçer ve pıhtının dayanıklılığını gösterir.

Aşağıdaki grafiklerde normal hemostaz durumunda ve faktör eksikliği, heparin etkisi, fibrinolizis, sekonder fibrinolizis ile hiperkoagulabilite (sepsis) varlığında ortaya çıkan sonuçlar görülmektedir (Şekil 4-9).

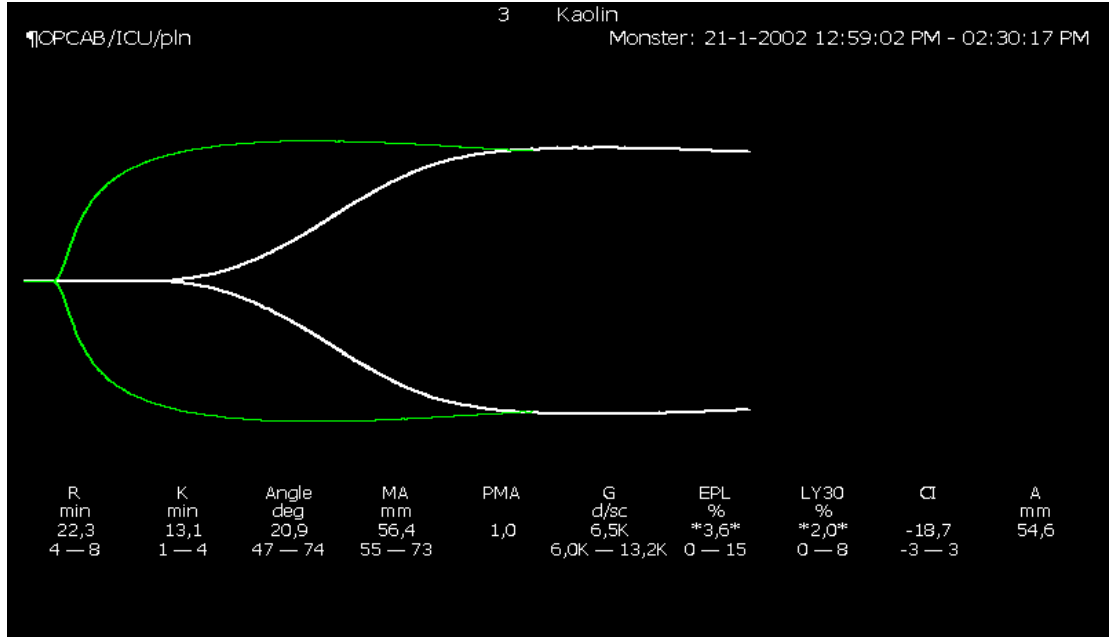


Şekil 4. Normal hemostazda TEG grafiği

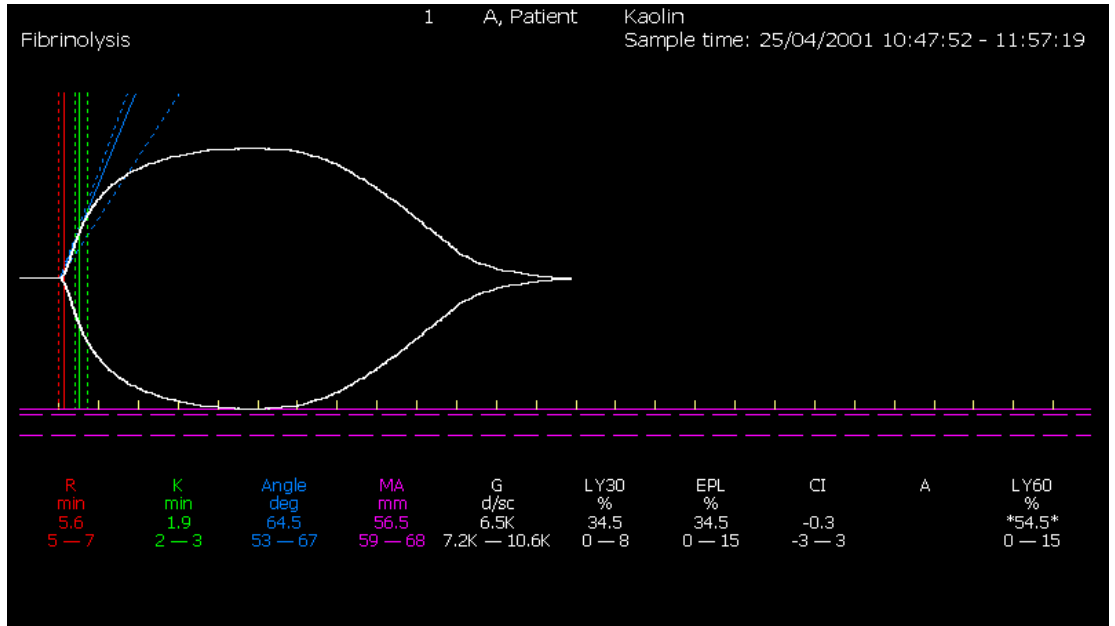


Şekil 5. Faktör Eksikliği ( uzamış r)

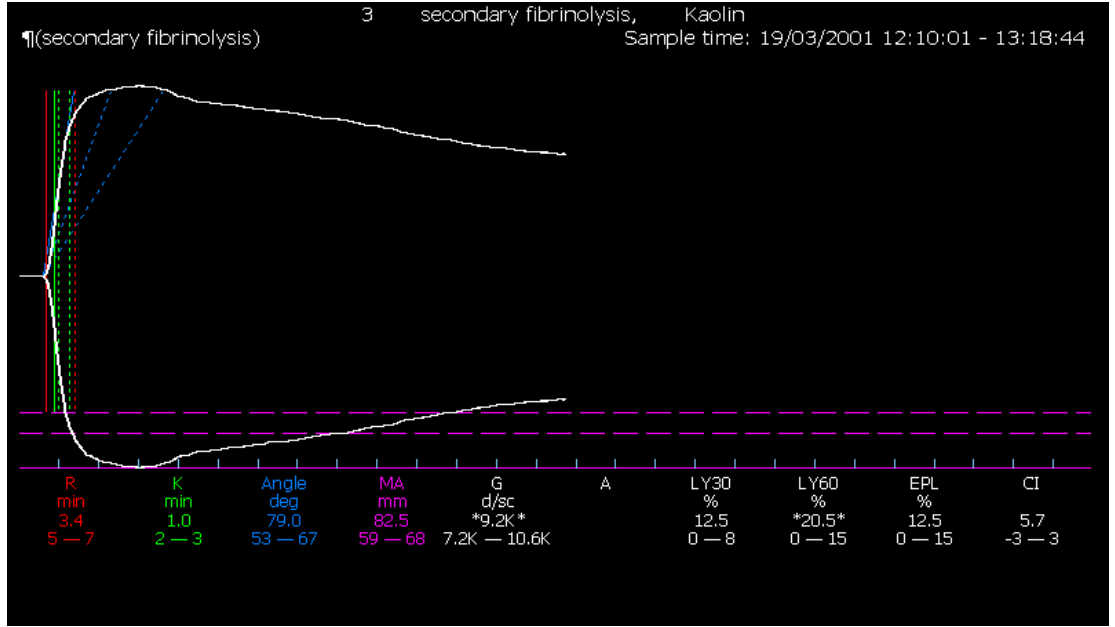




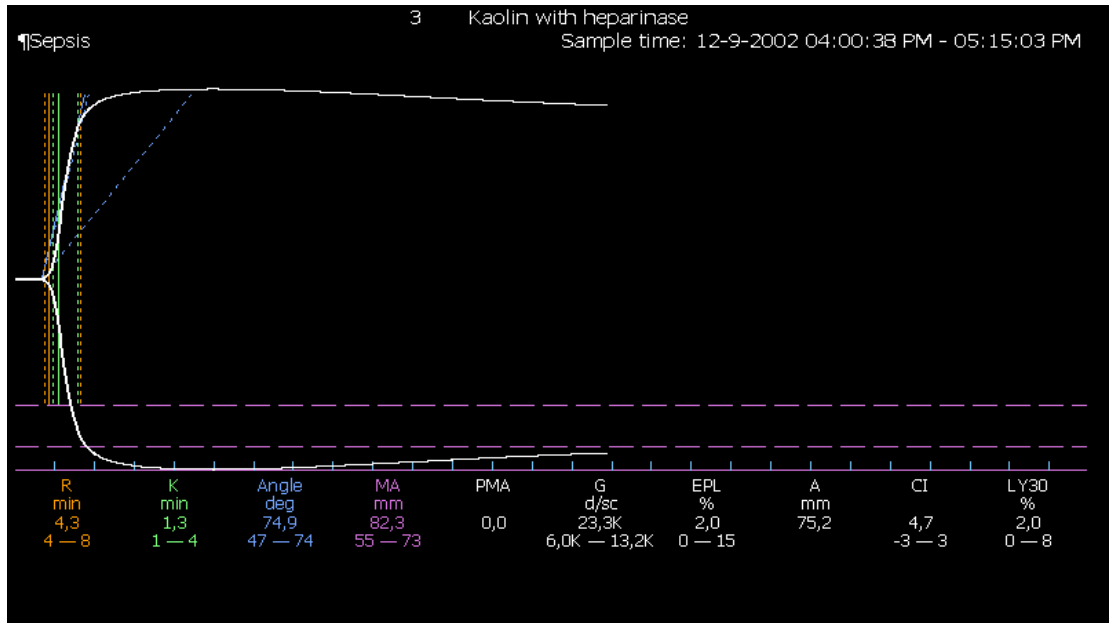
Şekil 6. Heparin etkisi altında TEG



Şekil 7. Fibrinolizis'te TEG



Şekil 8. Sekonder Fibrinolizis'te TEG



Şekil 9. Hiperkoagulabilite (Sepsis) Durumunda TEG

TEG, bir tam kan pıhtılaşma testidir. TEG tarafından belirlenen parametrelerden herbiri tüm koagülasyon sisteminin çeşitli öğelerinin katılımını içerir. Şekil 10'da TEG yorumlanmasında kullanılan kılavuz görülmektedir.

Fonksiyonel bir trombosit eksikliği; trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu veya her ikisinin de sonucu olabilir. Trombosit sayımı ve fibrinojen seviyesi, izlenen TEG paterni ile trombosit ve fibrinojenlerin ilişkisinin belirlenmesinde yararlı olabilir (75).



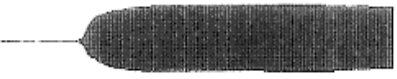

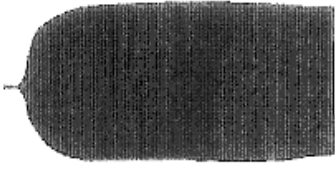


Günümüzde modifiye TEG uygulamasının ulaştığı en son teknolojik nokta rotasyonel TEG (ROTEG veya ROTEM) analizidir. ROTEM teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücresel ve hücresel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Günümüzde ROTEM analizi başta karaciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır (76).

Tromboelastografi ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizis'e kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir.

Hartert (74), koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılıncaya kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir.

Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel koagülasyon testleri (protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyal tromboplastin zamanı (APTT) gibi) pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (77).

## ŞEKİL 10. TEG KLAVUZU

	<b>Normal</b> R, K, MA, AÇI =Normal
	<b>Antikoagülan ilaç kullanımı/ Hemofili</b> Faktör eksiklikleri R, K değerlerinde uzama MA, Açı değerlerinde azalma
	<b>Plaetelet inhibitör kullanımında</b> Trombositopeni / Trombositopati R değeri normal, K değerinde uzama, MA değerinde azalma
	<b>Fibrinolizis</b> t-PA varlığında R değeri normal MA değerinde azalma (sürekli)
	<b>Hiperkoagülabilité</b> R, K değerlerinde azalma MA, Açı değerlerinde artma hiperkoagülabilité durumu
	<b>DIC stage 1</b> Segonder fibrinolizis ile seyreden
	<b>DIC stage 2</b> Hipokoagülabilité durumu

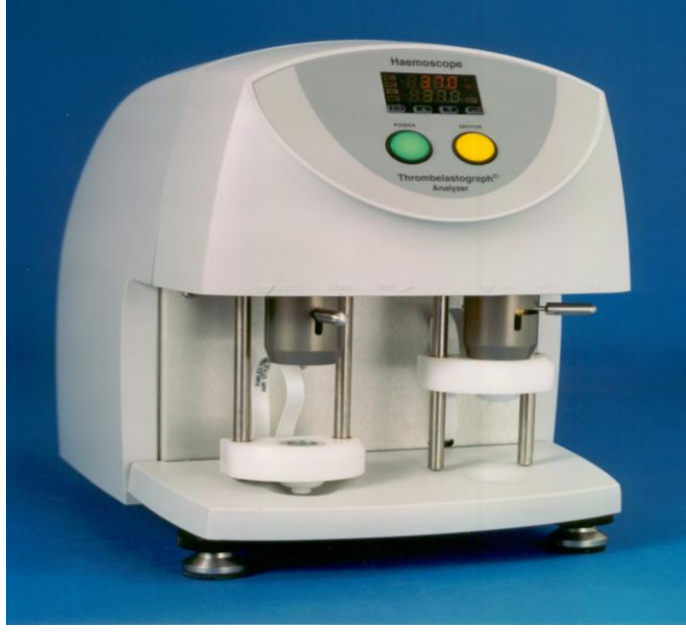
### III. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen 55 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=21; Sepsis), Yoğun Bakım Ünitesinde SIRS/ SEPSİS/ MODS tanısı konmuş hastalardan oluşturuldu. Grup 2 (n=34; Kontrol), Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen ancak SIRS bulguları olmayan hastalardan seçildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, yatışının kaçınıcı gün olduğu, ventilatör desteğinin kaçınıcı gününde olduğu, tanısı, prokalsitonin değerleri, son kan kültürleri ve sonuçları, APACHE II skoru, kanama profilini bozacak ilaç alıp almadığı, tedavide kan ve kan ürünü (TDP, trombosit, kolloid) verilip verilmediği, kardiyotonik destek alıp almadığı bağımsız değişkenler olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 0. ve 3. günlerde mavi sitratlı tüpe Tromboelastografi (TEG) cihazında çalışmak üzere kan alındı. Alınan kanın pıhtılaşmaması için tüpler yavaşça 4-5 kez baş aşağı çevrildi. Bu kan örnekleri yarım saat içinde çalışıldı. TEG cihazı 37°C'de ölçüm yapmak üzere ayarlandı ve kullanıma hazır konuma getirildi. Sitratlı kandan 1 mL alınarak kaolin tüpünde hafifçe sallanarak karışımı sağlandı. Bu kan örneğinden otomatik pipet ile 340 µL kan, TEG tüpüne konuldu ve sitratın etkisini ortadan kaldırmak için 20 µL kalsiyum tüpe ilave edildi. Plastik bir kılıf ile kaplanmış tek kullanımlık bir piston, bir tel aracılığıyla kan örneğinin içine sarkıtıldı. TEG cihazı çalıştırıldı (Şekil 11).

TEG verileri bir bilgisayar ekranına iletildi. TEG verileri (R= reaksiyon zamanı, K= koagülasyon zamanı, MA= maksimum amplitüd, MA60, α= açığı değeri) olacak şekilde saptandı.



**Şekil 11. Tromboelastografi Cihazı**

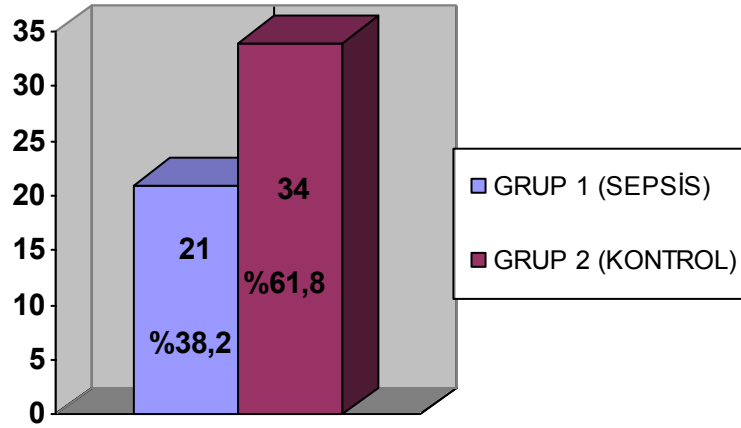
Sonuç olarak tromboelastografi ile olguların tüm koagülasyon profili; fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma, ayrıca hastalardaki tüm hemostatik dengesizlik, bir tam kanla niteleyici ve niceleyici olarak görüntülenmiş oldu. Test tamamlandıktan sonra kullanılan pipetler ve kaolinli tüpler tek kullanımlık olduğu için kullanıcı tarafından atıldı. Pıhtılaşan kan örnekleri ve sistem hatalarından kaynaklanan sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

Ölçülen beş Tromboelastografi (TEG) parametresi ile hastaların kanama profili (PT, aPTT, INR, PLT) karşılaştırıldı. Bununla birlikte hastaların Prokalsitonin seviyeleri ile trombosit değerleri de karşılaştırıldı.

Tüm istatistik hesaplamalar, SSPS 14.0 (statistical Program for Social Science) istatistik programı ile yapıldı. Devam eden değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) hesaplandı. Verilerin karşılaşmasında Chi-square ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm istatitksel incelemelerde P değeri  $<0.05$  olarak bulunduğunda sonuç anlamlı olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 hasta, sepsis grubu (n=21, %38.2) ve kontrol grubu (n=34, %61.8 ) olmak üzere iki gruba ayrıldı (Grafik 1). Sepsis grubu hastaların 11'ini (%52.4) erkek, 10'unu (%47.6) kadın olgular oluştururken, kontrol grubunda hastaların 19'unu (%55.9) erkek, 15'ini (%44.1) kadın olgular oluşturmaktaydı (Tablo 4). Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu (p=0.804).



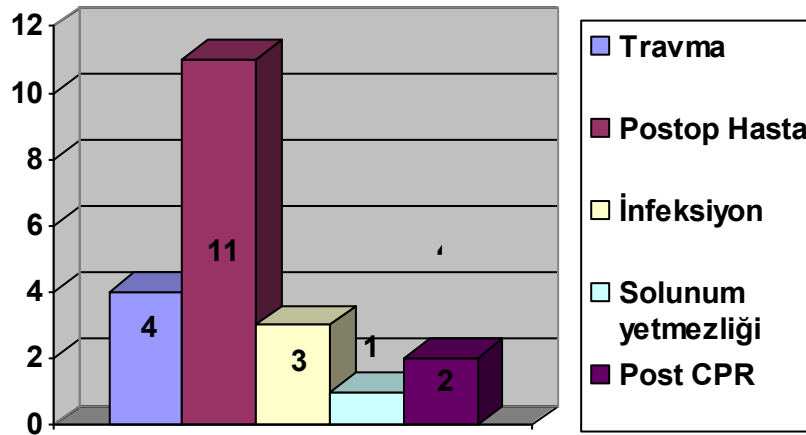
Grafik 1. Grup 1 (n=21) ve Grup 2 (n=34) olgu sayıları

Tablo 4. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

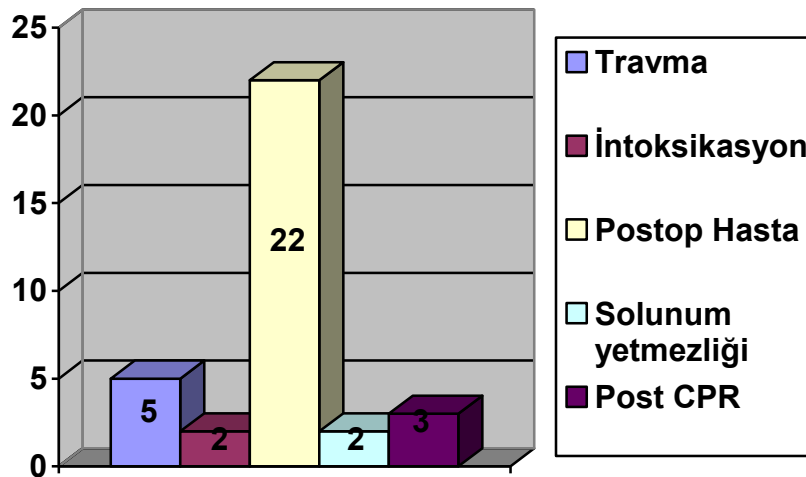
	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=34)
Kadın	10 (%47.6)	15 (%44.1)
Erkek	11 (%52.4)	19 (55.9)
Toplam	21 (%100)	34 (%100)

Sepsis grubu hastaların büyük bir kısmını postoperatif olgular (11, %52,4) oluştururken, 4'ü (%19) travma, 2'si (%9,5) postCPR, 3'ü (%14,3) enfeksiyon, 1'i (%4,8) solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım servisinde yatmaktaydılar (Grafik 2). Kontrol grubunda da benzer şekilde postoperatif hastalar (22, %64,7) en büyük orana sahipti (Grafik 3).

Her iki grup arasında tanı dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.252$ ) (Grafik 2).



**Grafik 2. Grup 1'deki hastalarda tanılarının dağılımı**



**Grafik 3. Grup 2'deki hastalarda tanılarının dağılımı**



Temel SIRS kriterleri karşılaştırıldığında sepsis grubu ile kontrol grubu arasında tüm kriterler açısından anlamlı farklar bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5. SIRS Kriterleri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Ateş</b>	38.31±0.95	36.77±0.29	0.0001*
<b>Kalp atım hızı</b>	115.28±15.39	73.38±9.95	0.0001*
<b>Solunum sayısı veya</b>	25.19±6.88	12.85±1,94	0.0001*
<b>PaCO2</b>	29.9±5.26	42.78±4.00	0.0001*
<b>WBC</b>	16.76 ± 8.14	11.26 ±3.49	0.004*

\* p<0.05

Sepsis grubundaki hastaların yaş ortalaması 57.47±17.63 (27-83) iken kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 58.17±15.67 (24-87) idi.

Tüm hastaların kilo, boy ve APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ölçümleri kaydedildi. Hastaların, tanı konduğunda (0.gün) ve 3.günde, hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit, protrombin zamanı (PT), APTT, INR, prokalsitonin değerleri ölçüldü (Tablo 7-9).

Yaş, vücut ağırlığı, boy değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun yanında APACHE II skorları değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık görüldü (Tablo 6)

**Tablo 6. Olguların demografik verileri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	57.47±17.63	58.17±15.67	0.96
<b>Kilo</b>	86.61±17.12	78.44±18.0	0.13
<b>Boy</b>	172.09±10,07	170.50±10.4	0.456
<b>APACHE II</b>	23.61±10.14	7.97±3.22	0.0001*

\* p<0.05

İlk günkü (0. gün) kan değerlerine bakıldığında her iki grup arasında tüm sonuçlar açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7. Grupların başlangıç laboratuvar verileri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Hb</b>	10.72 ± 1.6	12.01 ± 1.89	0.003*
<b>Htc</b>	31.19 ± 4.52	35.64 ± 6.04	0.0001*
<b>PT</b>	17.35 ± 3.37	13.2 ± 2.22	0.0001*
<b>WBC</b>	16.76 ± 8.14	11.26 ± 3.49	0.004*
<b>APTT</b>	36.41 ± 6.39	27.5 ± 3.44	0.0001*
<b>PLT</b>	135.14 ± 68.06	223.52 ± 94.96	0.0001*
<b>INR</b>	1.1 ± 0.28	1.06 ± 0.19	0.0001*
<b>PKT</b>	30.51 ± 48.86	0.36 ± 0.46	0.001*

\* p<0.05

3. günkü kan sonuçları değerlendirildiğinde Hb (3.gün), Htc (3.gün) ve aPTT (3.gün) değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 8).

**Tablo 8. Olguların 3. gün laboratuvar verileri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Hb</b>	10.8 ± 51.4	11.25±1.96	0.621
<b>Htc</b>	31.9 ± 4.27	33.06±6.16	0.709
<b>PT</b>	15.25 ± 2.91	13.35±1.94	0.006*
<b>WBC</b>	14.99 ± 7.83	11.63±5.38	0.057*
<b>APTT</b>	31.62 ± 10.47	28.62±4.83	0.066
<b>PLT</b>	155.04 ± 103.11	221.73 ±77.64	0.009*
<b>INR</b>	1.26 ± 0.82	1.06±0.28	0.008*
<b>PKT</b>	27.50 ± 53.23	0.23±0.82	0.004*

\* p<0.05

Tüm hastaların sistolik kan basıncıları (SKB), diastolik arter basıncıları (DAB), ortalama arter basıncıları (OAB), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerleri saptandı. Hastaların diastolik kan basıncıları (DAB), ortalama arter basıncıları (OAB), santral venöz basıncıları (CVP) değerlerine bakıldığında sepsis grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (P=0.083, P=0.074, P=0.920) (Tablo 10). Biz bunu yoğun bakımda yatan hastalarının yakın hemodinami takibi yapılması ve etkin sıvı tedavisine bağlamaktayız.

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları ve sistolik kan basınçları (SKB), her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p= 0.0001, p=0.001) (Tablo 9).

**Tablo 9. Olguların klinik verileri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>SKB</b>	104.8±31.3	121.76±17.64	0.001*
<b>DKB</b>	60.66±14.82	66.47±11.29	0.083
<b>OAB</b>	76.47±20.84	84.55±11.29	0.074
<b>CVP</b>	9.56±5.75	8.57±3.74	0.920
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	193.62±63.44	334.98±106.10	0.0001*

\* p<0.05

Grupların 0. ve 3. günlerde, TEG ile ölçülen R, K, alfa, MA ve MA60 değerleri kaydedildi ve karşılaştırıldı (Tablo 10-11). İki grup karşılaştırılmasında; R<sub>0</sub>, k<sub>0</sub>, alfa<sub>0</sub>, MA<sub>60</sub> 0, R<sub>3</sub> ve MA<sub>60</sub> 3'te anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

**Tablo 10. Olguların başlangıç TEG verileri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>R</b>	3,37 ± 1.65	5.05 ± 1.55	0.0001*
<b>K</b>	1.6 ± 0.9	2.33 ± 1.42	0.041*
<b>Alfa</b>	72.97 ± 7.01	67.77 ± 8.88	0.027*
<b>MA</b>	67.11 ± 1.31	63.81 ± 9.996	0.262
<b>MA60</b>	68.72 ± 12.14	60.75 ± 11.03	0.015*

\* p<0.05

**Tablo 11. Olguların 3. gün TEG verileri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>P değeri</b>
<b>R</b>	3.76 ± 1.91	5.12 ± 1.95	0.015*
<b>K</b>	1.88 ± 1.73	2.10 ± 1.27	0.538
<b>Alfa</b>	70.68 ± 8.71	68.34 ± 8.78	0.341
<b>MA</b>	64.52 ± 14.84	63.41 ± 10.61	0.748
<b>MA60</b>	67.08 ± 11.27	60.95 ± 10.66	0.048*

\* p<0.05

Grup 1'de (Sepsis grubunda) 0. ile 3. gündeki TEG değerleri karşılaştırıldığında tüm verilerde anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 12).

**Tablo 12. Grup 1'de 0 ile 3. gün TEG verilerinin karşılaştırılması**

	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>P</b>
	0.39 ± 2.09	0.402
<b>K0 - K3</b>	0.27 ± 1.72	0.408
<b>ALFA0 - ALFA3</b>	2.28 ± 8.10	0.211
<b>MA0 - MA3</b>	2.59 ± 11.3	0.307
<b>MA600 - MA603</b>	1.64 ± 14.83	0.616

\* p<0.05

Sepsis ve kontrol grubundaki olgular tanı, yandaş hastalık varlığı, yatış süresi, saatlik idrar çıkışı, ETA kültürü, periferik kan kültürü, santral kateter kan kültürü ve idrar kültürü mekanik ventilasyon gereksinimi, kan ve kan ürünleri transfüzyon gereksinimleri, kardiyotonik medikasyon gereksinimi, total parenteral nutrisyon (TPN) desteği, kolloid sıvı tedavisi, kanama profilini etkileyecek ilaç alıp almadığı, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) varlığı açısından karşılaştırıldı.

Yandaş hastalık varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.304$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Yandaş hastalık varlığı**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>var</b>	11 (%52.4)	13 (%38.2)	24(%43.6)
<b>yok</b>	10 (%47.6)	21 (%61.8)	31(%56.4)

Kanama profilini etkileyen ilaç kullanımı karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14. Kanama profiline etki eden ilaç kullanımı**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>var</b>	10 (%47.6)	15 (%44.1)	25 (%45.4)
<b>yok</b>	11 (%52.4)	19 (%55.9)	30 (%54.6)

Sadece 1 sepsis hastasında yaygın damar içi pıhtılaşma gözlemlendi (p=0.199) (Tablo 15).

**Tablo 15. DIC varlığı**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>DIC var</b>	1 (%4.8)	0	1 (%1.8)
<b>DIC yok</b>	20 (%95.2)	34	54 (%98.2)

Grup 1'deki hastaların ortalama yatış süresi 23±14.16 gün iken Grup 2'deki hastaların ortalama yatış süresi 62.11±68.35 gün idi. Yatış süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.003) (Tablo 16).

**Tablo 16. Hastaların yatış süreleri**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>
<b>0-1 ay</b>	9 (%26.5)	25 (%75.3)
<b>1-2 ay</b>	10 (%83.3)	2 (%16.7)
<b>2-6 ay</b>	2 (%33.3)	4 (%66.7)
<b>6 ay üstü</b>	0 (%0)	3 (%100)
<b>Total</b>	21 (%38.2)	34 (%61.8)

Mortalite oranlarına bakıldığında bizim çalışmamızda, Grup 1'de 9 (%47.6) hasta ilk 28 günde, Grup 2'de 2 (%5.88) hasta exitus oldu (p=0.004).

Saatlik idrar çıkışları karşılaştırıldığında her iki grup arası anlamlı fark bulundu ( $p=0.0001$ )(Tablo 17).

**Tablo 17. Saatlik idrar çıkışı**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>&lt; 0.5 mL/kg/sa</b>	11 (%52.4)	0 (%0)	11(%20)
<b>&gt;0.5 mL/kg/sa</b>	10 (%47.6)	34 (% 100)	44(%80)

Mekanik ventilasyon gereksinimi her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.003$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Hastaların mekanik ventilasyon gereksinimi**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>var</b>	16 (%76.2)	12 (%35.3)	28(%50.9)
<b>yok</b>	5 (%23.8)	22 (%64.7)	27(%49.0)

Grup 1 ve Grup 2 deki hastalardan ETA kültürü, santral ve periferik kateterden alınan kan kültürleri ve idrar kültürü için örnekler alınarak üreme olup olmasına göre her iki grup karşılaştırıldı (Tablo 19).

ETA kültürü sonuçlarına göre Grup 1 deki 8 hastada (%38,1) üreme saptandı. Bu hastalardan 5 tanesinde *acinetobacter baumani*, 2 tanesinde maya türü mantar ve 1 tanesinde *pseudomonas auriginosa* üredi. Grup 2 de hiçbir hastada üreme saptanmadı ( $p=0.000$ ).



Santral kateterden alınan kan kültürü sonuçlarına bakıldığında Grup 2 deki hiçbir hastada üreme görülmezken Grup 1 deki hastalardan 14'ünde (%66.7) üreme saptandı (p=0.000). En sık olarak *acinetobacter baumani* (7 hasta) görülürken maya türü mantar 3 hastada, *pseudomonas auriginosa* 2 hastada, *enterobacter kleosea* ve *staf. haemolyticus* 1'er hastada tespit edildi.

Periferik kan kültürü sonuçlarına göre Grup 1 deki hastaların 19'unda (%90.5) üreme saptandı (p=0.0001). En sık olarak *acinetobacter baumani* (7 hasta) görülürken, 4 hastada metisilin rezistans *stafilococcus aureus*, maya türü mantar 3 hastada, *pseudomonas aeruginosa* 3 hastada, *stafilococcus epidermidis* 2 hastada tespit edildi.

İdrar kültürleri sonuçlarına göre Grup 1'de 11 (%52.4) hastada üreme oldu (p=0.0001). Hastaların 5'inde *escherichia coli* 4'ünde maya türü mantar 2'sinde *pseudomonas aeruginosa* üredi.

**Tablo 19. Gruplar arası kültür sonuçları**

		<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Toplam</b>
		<b>(n=21)</b>	<b>(n=34)</b>	
<b>ETA</b>	<b>Üreme (+)</b>	8 (%38.1)	0 (%0)	8 (%14.5)
	<b>Üreme (-)</b>	13 (%61.9)	34 (%100)	47 (%85.5)
<b>Santral Kan</b>	<b>Üreme (+)</b>	14 (%66.7)	0 (%0)	14 (%26.9)
	<b>Üreme (-)</b>	4 (%19.0)	34 (%100)	38 (%73.1)
<b>Perifer. Kan</b>	<b>Üreme (+)</b>	19 (%90.5)	0 (%0)	19 (%34.5)
	<b>Üreme (-)</b>	2 (%9.5)	34 (%100)	36 (%65.5)
<b>İdrar</b>	<b>Üreme (+)</b>	11 (%52.4)	0 (%0)	11 (%20.0)
	<b>Üreme (-)</b>	10 (%47.6)	34 (%100)	44 (%80.0)

Gruplar arasında kan ve kan ürünleri transfüzyon gereksinimleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.004$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. Grupların transfüzyon gereksinimi**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Var</b>	18 (%85.7)	16 (%47.1)	34 (%61.8)
<b>Yok</b>	3 (%14.3)	18 (%52.9)	21 (%38.2)

Gruplar arasında kardiyotonik destek tedavi gereksinimi açısından anlamlı ( $p=0.0001$ ) tespit edildi (Tablo 21).

**Tablo 21. Kardiyotonik medikasyon gereksinimi**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Var</b>	10 (%47.6)	1(%2.9)	11 (%20)
<b>Yok</b>	11 (%52.4)	33 (%97.1)	44 (%80)

Gruplar arası total parenteral nutrisyon (TPN) destek tedavisi karşılaştırıldığında anlamlı ( $p=0.003$ ) fark bulundu (Tablo 22).

**Tablo 22. TPN desteği**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Var</b>	11 (%52.4)	5 (%14.7)	16 (%29)
<b>Yok</b>	10 (%47.6)	29 (%85.3)	39 (%71)

Kolloid sıvı tedavisi karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.002$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23. Kolloid sıvı tedavisi**

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=34)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Var</b>	12 (%57.1)	6 (%17.6)	18 (%32.7)
<b>Yok</b>	9 (%42.9)	28 (%82.4)	37 (%67.3)

## V. TARTIŞMA

Sepsis, birçok sistemi etkileyen, özellikle hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar ilerleyen klinik bir tablodur. Sepsis ve sepsisle ilişkili olaylar zinciri, enfeksiyona verilen yanıt süresince çeşitli sitokinlerin aracılık ettiği sistemik enflamatuvar cevabı yansıtır (17). Patogenez ve tedavide kaydedilen gelişmelere karşın sepsis, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle hala önemini korumaktadır (14,40,82-85) İnsidans toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immünoşüpresif ilaçların daha yaygın kullanılması, tanı veya tedavi amacı ile invaziv girişimlerin daha fazla kullanılır hale gelmesi nedeniyle artış göstermektedir (14,81,82). Çeşitli serilerde sepsise bağlı mortalite oranları %20-60 arasında bildirilmiştir (14,28,50,78-80). Bizim çalışmamızda, sepsis grubunda 9 hasta ilk 28 günde hayatını kaybetti (%47.6).

Sepsis, enfeksiyona sistemik enflamatuvar yanıt olarak bilinmesine rağmen sepsisli birçok hastada enfeksiyon odağı gösterilememektedir. Diğer yandan yanık, travma ve pankreatit gibi tablolar enfeksiyon olmamasına karşın sepsisli hastalarla benzer klinik bulgular göstermektedir (86). Sepsiste mikroorganizmalar ve onların ürünleri vücut savunma mekanizmasını tetikler. Bunun sonucunda sitokin salınımı, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun intrensek ve ekstrensek yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olur. Bu mediatörlerin aktivasyon ve salınımı dolaşımında olduğu gibi dokularda da meydana gelir. Tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik enflamatuvar bir reaksiyon görülür (87).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda, çok sayıda farklı faktöre bağlı olarak anemi meydana gelebilir. Von Ahsen ve ark. yapmış oldukları çalışmada sepsis olsun ya da olmasın yoğun bakım ünitesine kabul edilen

hastaların takipleri süresinde %77'sinde anemi geliştiğini bildirmişlerdir (88). Diğer bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların, ortalama hemoglobin seviyeleri 11.3 g/dL ve %60'ında hemoglobin 12g/dL'nin altında tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda takip edilen sepsis tanılı hastaların ortalama hemoglobin değeri yaklaşık olarak 10.72 ( $\pm$ 1.62) g/dL idi. Sepsis ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda, hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında, 0. günde anlamlı bir fark bulunurken, 3. günde bakılan sonuçlarda anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu durum, sepsis kliniği olmayan kontrol grubu hastaların kendi tanılarına, genel durumlarına, uygulanan tedavilere ve oral gıda alımının yeterli olmaması gibi faktörlere bağlandı.

Sepsisli hastalarda lökositöz veya lökopeni beklenen hematolojik bulgulardandır. Nötrofillerin sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerde önemli rolü vardır. Etken mikroorganizmanın yok edilmesi için mutlaka gerekli olduğu düşünülmele birlikte nötrofillerin organ hasarlarından sorumlu olduğuna da inanılmaktadır (90). Yaptığımız çalışmada sepsis grubundaki hastaların hem 0. gün hem de 3. gün beyaz küre (WBC) değerlerinin kontrol grubuna göre daha anlamlı olduğunu saptadık.

Trombositopeni sepsis tanısında kullanılan, sık rastlanılan bir bulgudur. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda trombositopeninin kötü prognozla birlikte olduğu ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresini uzattığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (91,92). Bizim çalışmamızda da Sepsis grubu hastaların 11'inde trombositopeni gelişmiş olup bu hastalardan 9'u mortalite ile sonuçlandı. Bu sonuç sepsisli hastalarda trombositopeni varlığının kötü prognozla birlikte olduğunu ve mortalite oranını artırdığını göstermektedir.

Sepsis yaşlılarda, immün yetmezliği olanlarda ve ağır hastalarda morbidite ve ölümün en sık nedenidir. Yoğun bakım ünitelerinde de en sık ölüm nedenidir. Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına karşın sepsisli hastalarda ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir (3,14). Bu durum genellikle gecikmiş tanı ve tedaviye bağlı olmaktadır. Enfeksiyonun klinik bulguları ve rutin laboratuvar testleri özgül değildir ve bazen yanlış değerlendirmelere yönlendirebilir. Enfeksiyon tanısında erken ve özgül

belirleyicilerin olmayışı kritik hastalarda tedavide gecikmeye veya gereksiz ve uzun antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle prokalsitonin ölçümünün sepsisin erken tanınmasında faydalı olabileceği düşünülmüştür (93).

Prokalsitonin (PKT), tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin propeptididir ve sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda (<0.05 ng/mL) bulunur. Sepsisle ilişkisi yaklaşık yirmi yıldır bilinmektedir (62-64). Prokalsitonin, gelişmekte olan inflamatuvar yanıtı erken dönemde gösterebilen, ciddi bakteriyel enfeksiyonların özgül ve duyarlı bir belirteçidir (94,95). PKT seviyeleri sepsisli hastalarda diğer enflamatuvar mediyatörlere oranla daha fazla yükselir ve hastaların sonuçlarıyla daha fazla uyum gösterir. Yüksek PKT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve ciddi enfeksiyonlar, sepsis ve MODS'u olan hastaların izleminde de kullanılabilir (95-98). PKT düzeyleri paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin olarak yükselirken lokalize ve viral enfeksiyonlarda normal kalmakta veya hafif yükselmektedir. Ayrıca, enfeksiyon dışı enflamasyonlarda, enfeksiyonlarla komplike olmamış cerrahi travmalarda, otoimmün ve neoplastik hastalıklarda ya çok az artar ya da değişmez. Bu nedenlerden ötürü PKT bakteriyel enflamasyonu bakteriyel olmayandan ayırmada güvenilir bir belirteç olarak kullanılır (94,95,98). Brunkhorst ve ark. yaptıkları çalışmada prokalsitonin değerinin 2 ng/mL ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir (68). Bununla paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada da kontrol grubu ile sepsis grubu arasında prokalsitonin değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Sepsisin erken zamanda tanınmasının önemi düşünüldüğünde prokalsitonin değerinin de diğer kriterler kadar değerli olduğu bizim çalışmamızda da görüldü.

Knaus ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur (99). Orijinal prototipin revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanmaktadır (100). Kayıt

edilen parametreler hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Bu skor hastalık spesifik mortalite ihtimalini (APACHE II tahmin edilen ölüm riski) hesaplamak için 34 kabul tanısı sınıfından birine uygulanır. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir. Örneğin Whang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, APACHE II skorunun prognozu göstermede iyi bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (101). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak APACHE II değerleri açısından sepsis ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulundu. Sonuç olarak, APACHE II skora sistemi yoğun bakım hastalarında prognozu belirlemede kullanılabilecek bir parametredir.

Bazı hasta gruplarının sepsise karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Tüm ağır hastalıklar, ağır toplum kökenli pnömoni, karın içi cerrahi girişim, selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, kronik hastalıklar (DM, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumlar sepsisin gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (102). Alberti ve ark.'nın 28 ünitenin katılımı ile yaptıkları çok merkezli uluslararası epidemiyolojik sepsis çalışmasında hastaların, %60'ında organ malignitesi, %46.1'inde kronik böbrek yetmezliği, %42'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve %36.4'ünde DM alta yatan hastalıklar olarak bildirmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda ise alta yatan hastalıklar incelendiğinde sepsis ve kontrol grubunda anlamlı bir fark görülmedi. Bunun nedeninin kontrol grubundaki olguların çoğunun postoperatif hastalar olması nedeniyle ve bunların da mevcut yandaş hastalıkları nedeniyle postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyaçlarının olabildiği düşünüldü.

Sepsiste, ilerleyen süreçte var olan tabloya miyokard depresyonun da eklenmesiyle hemodinamik bozukluklar daha belirgin hale gelmeye başlar (8). Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, santral venöz basınçları düşer ve idrar çıkışları azalır. Yaptığımız çalışmada sepsis ve kontrol grubu arasında saatlik idrar çıkışlarında ve kardiyotonik ilaç

gereksiniminde anlamlı bir fark bulundu. Bunun yanında her iki grup karşılaştırıldığında, hastaların SKB ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı fark bulunurken DKB, OAB ve CVP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Balk ve ark. sepsiste hemodinamik bozukluklar belirdiğinde hedeflenen perfüzyonu sağlamak için en uygun tedavinin erken ve yeterli sıvı resüsitasyonu ve/veya hemen arkasından vazopressörler ve inotropaların infüzyonu olduğunu bildirmişlerdir (7). Erken amaca yönelik tedavi sağkalımı artırmaktadır (6). Rivers ve ark. ile Dellinger ve ark. kendi çalışmalarında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen kan basıncı artırılamıyorsa hem norepinefrin hem de dopaminin septik şoktaki hipotansiyonu düzeltmek için (santral kateterden, mümkün olan en kısa sürede) seçilecek ilk ilaçlar olduğunu belirtmişlerdir (6,58). Kliniğimizde de belirtilen literatürlerde de bahsedilen erken hedefe yönelik sağaltım benimsenmiştir.

Daha önceleri sepsis tanısında infeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şart koşulurken günümüzde sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıt gerekli değildir (12). Kan kültürü düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle önemini yitirmektedir (103). Bununla birlikte sepsis şüphesi olan her hastadan kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü, hem periferik hem de santral kateterlerden, antibiyoterapi öncesinde ateş ve titreme döneminde, mümkün olduğunca çabuk ve en az iki şişe alınmalıdır. Eğer hasta entübe ediliyorsa entübe edilir edilmez endotrakeal aspirat (ETA) alınması ve örneğin Gram incelemesi ve kantitatif kültürü etkeni belirlemek yönünden çok değerlidir. Erken başlanan uygun antibiyotik tedavisi hastalığın seyrini olumlu etkileyen en temel kriterlerden birisidir. Çalışmamızda, uygun tekniklerle hastalardan alınan ETA, periferik kan, santral kan ve idrar kültürlerinde sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sepsiste inflamasyon, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hemostatik mekanizmadaki dengenin bozulması ve yaygın damar içi koagülasyonun organ disfonksiyonu ve yetersizliklerinde anahtar görevi görmesinin ortaya çıkması, hem sepsis patofizyolojisi hem de tedavisinde yeni açılımlar yaratmıştır (1,3.7.8).



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. Hematolojik bulgular, immünolojik trombositlerin harap olması ve tüketim koagülopatisidir. Koagülopati tüm ciddi sepsisli hastalarda mevcuttur. Bu süreçte çoklu organ yetmezliği sendromu ve birlikte yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) ilerleyen akut koagulopati ve bunu takiben ölüm gelişebilir (104). Koagulopati, özellikle organ yetmezliğinin eşlik ettiği sepsis tablosunda daha belirgindir (105). 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 (106). Böylece sepsis tedavisinin planlanılmasında koagülasyon sisteminin düzenlenmesi anahtar rolü üstlenmiştir (105).

Sepsisin tedavisinin ilk 24 saatinde hematolojik işlev bozukluğunun artması yüksek organ yetmezliği ve ölüm riski için belirleyicidir. DIC gelişmesi yüksek mortaliteye işaret eder. Bu nedenle sepsis tanısının erken konması ve tedaviye erken başlanması büyük önem taşır.

Sepsisli hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ve azalması sonucu koagulopati gelişebilmektedir. Bu bozukluk kendini erken dönemde sadece pıhtılaşma testlerinde uzama şeklinde gösterebilir. Çalışmamızda, kontrol grubu ile sepsis grubunda arasında 0. gün PT, APTT ve INR değerlerinin üçünde de anlamlı farklılık saptandı. 3. gün sonuçlarında ise PT ve INR değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken APTT değerinde anlamlı farklılık görülmedi. Çok merkezli ve geniş olgu sayısıyla yapılan PROWESS çalışmasında sepsisli hastaların %93.4'ünde PT ve %63.1'inde APTT uzamış olarak tespit edildi. Ayrıca koagülasyon testlerindeki bozulmanın hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (107). DIC, damar içi fibrin oluşumu ve nihai olarak küçük ve orta büyüklükteki damarların trombotik

tıkanması ile karakterizedir. Akut DIC'te PT ve APTT süresinde uzama, platelet sayısında ve fibrinojen düzeyinde azalma, D-Dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerinde artma gözlenir (104,108).

Tromboelastografi (TEG) ilk olarak Hartert tarafından 1948'de tarif edilmiştir (74). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. TEG, hemostazı konvansiyonel koagülasyon testlerinden farklı olarak tam bir dinamik süreç ile monitorize eder (109). Bundan dolayı postoperatif koagülopatinin değerlendirilmesinde daha üstündür (110). TEG'in, standart koagülasyon testlerine üstünlüğünden birisi hiperkoagülabilité durumu hızlıca ortaya koyma yeteneğidir (111).

Bu çalışmada, ölçülen beş Tromboelastografi (TEG) parametresi ile hastaların kanama profili karşılaştırıldı. Sepsis grubu ile kontrol grubu arasında tüm 0. gün ve 3. gün TEG değerleri (r, k,  $\alpha$  açısı, MA ve MA60 ) arasında anlamlı fark saptandı. Bu sonuç, TEG'in sepsis tanısında erken ve doğru sonuçlar ortaya koyabileceğini göstermiştir.

Sivula ve ark.'nın yapmış oldukları 28 sepsis tanılı (12'sinde DİK mevcut) ve 10 kontrol hastalı bir çalışmada, tromboelastografide, DİK gelişenlerin tümünde hipokoagülasyon ile uyumlu değerler ölçülürken DİK gelişmeyen diğer sepsis hastalarında hiperkoagülasyon ile uyumlu sonuçlar izlendi (112). Sivula'ya göre TEG tüm sepsisli hastalarda koagülasyon kapasitesini gösteren uygun ve etkin bir teknik olarak değerlendirildi (112). Bununla birlikte TEG'in modifiye şekli olan rotasyon tromboelastografi (ROTEM) ile 30 sepsis hastası dahil edilerek yapılan diğer bir çalışmada sepsisin şiddeti ilerledikçe ve organ disfonksiyonları ortaya çıktıkça ROTEM verilerinin değişiminin anlamlı olduğu gözlemlendi (113).

Rutin koagülasyon testleri ile hiperkoagülabilitenin tanısı, fibrinojen konsantrasyonu veya trombosit sayısı belirgin yükselmedikçe zordur. Bununla birlikte viskoelastik koagülasyon cihazlarıyla (TEG ve ROTEM), R/CT süresinin kısalması ve MA/MCF'nin artış göstermesi ile kolayca tanınabilir (114,115). Bu tekniklerin avantajı, fibrin formasyonunun

başlamamasından pıhtı lizisine kadar tüm pıhtılaşma sürecini minimal gecikmelerle ölçme potansiyeline sahip olmasıdır. Oysa ki rutin testler hemostazisin in vitro statik durumunu ölçer ve hastaların klinik durumları ile korele edilerek yorumlanması gerekir. TEG/ROTEM ise hemostazisi dinamik süreçleri ile monitorize eder (116).

Benzer olarak, Spiel ve ark'nın, 20 sağlıklı hastada, ROTEM'in tanısall yeterliliğini araştırdıkları çalışmalarında 16 hastaya lipopolisakkarit (LPS) infüzyonu vererek deneysel endotoksemi oluşturmuşlar ve ROTEM parametrelerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, ROTEM'in sadece koagülasyon ile ilgili değişiklikleri değil, bununla birlikte fibrinolizis ile ilgili değişiklikleri de gösterdiğini saptamışlardır (117).

Collins ve ark.'nın 39 sepsis hastasında hemostaz bozukluklarını araştırdıkları çalışmalarında hastalar rutin koagülasyon testlerinin yanında ROTEM ile değerlendirilmiştir (118). Rutin koagülasyon testleri tüm sepsis grubundaki hastalarda anormal değerleri göstermekle birlikte trombozis gelişimini ve multi organ yetmezliğini belirlemede yetersiz kalmış, bununla birlikte ROTEM hemostaz bozukluklarını daha net ortaya koymuştur (118).

Yine sepsisli yenidoğanlarda yapılan diğer bir araştırmada da TEG'in sepsiste koagülasyon bozukluklarının tanısında %96 sensitivite ve %96 spesifiteye sahip olduğu, basit, hızlı ve duyarlı bir tanı yöntemi olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (119). Reikvam ve ark., TEG'nin asıl avantajının, hastaların global hemostatik sisteminin hızlı değerlendirilmesinde olduğunu bildirerek TEG'nin koagülasyon bozukluklarının tanısında yeterliliğini göstermişlerdir (120).

TEG, sepsis dışında klinikte, karaciğer ve kalp damar cerrahisi, travma ve hemotolojik hastalıklar gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Parks ve ark. yapmış oldukları çalışmada travma hastalarında hemostaz bozukluklarının tanısında TEG yöntemini değerlendirmişlerdir (121). 33 yanık olmayan travma hastası, 25 yanık hastası ve 20 kontrol hastası içeren çalışmada TEG, PT ve aPTT ile gösterilemeyen hiperkoagülabilite durumunu göstermiştir (121).

Gonano ve ark., amacı, septik hastaların koagülasyon profilini, antitrombin (AT) tedavisi öncesi ve sırasında değerlendirmek olan çalışmalarında (n=17, AT tedavisi verilen; n=16 plasebo verilen) TEG tedavi öncesinde 33 sepsis hastasında da hiperkoagülabiliyeti göstermiştir. Ardından AT tedavisi uygulanan hastalarda, AT plazma seviyeleri yüksek değerlere ulaşmasına karşın, tedavinin hiperkoagülabiliyeti normale döndürmediği, ne TEG değerlerini ne de standart pıhtılaşma testlerini etkilediği görüldü (122). Tez çalışmamızın TEG ile ilgili ortaya koyduğu sonuçlarla uyumlu olarak TEG'nin hiperkoagülabilitedeki duyarlılığı birçok çalışmada da belirtilmiştir (115,123-25).

## VI. SONUÇ

Mortalitesi çok yüksek olan sepsis, erken tanınması ve zaman kaybedilmeden tedaviye başlanması gereken ciddi bir tablodur.

Sepsiste koagülasyon bozuklukları mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Bundan dolayı koagülasyon bozukluklarının en erken zamanda tanınması, sepsis tedavisinde en kritik noktalardan biridir.

Sepsisteki hemostaz bozukluklarının tanınmasında tromboelastografi, daha hızlı tanı koyması bakımından önemlidir.

Literatürdeki bilgiler ve tez çalışmasının ortaya koyduğu sonuçlar değerlendirildiğinde TEG'nin sepsisteki koagülasyon bozukluklarının tanısında yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

## VII. ÖZET

### **Tez Adı: Tromboelastografi, sepsisli hastalarda gelişen koagülasyon bozukluklarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilir mi?**

Bu prospektif çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen 55 hasta dahil edildi. Hastalar sepsis grubu (21) ve kontrol grubu (34) olarak ikiye ayrıldı. Sepsis grubu hastalar Yoğun Bakım Ünitesinde SIRS- SEPSİS- MODS tanısı konmuş hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsi, yatışının kaçınıcı gün olduğu, ventilatör desteğinin kaçınıcı gününde olduğu, tanısı, son kan kültürleri, APACHE II skoru, kanama profilini bozacak ilaç alıp almadığı, kan ve kan ürünü (TDP, trombosit, kolloid) verilip verilmediği, kardiyotonik destek alıp almadığı bağımsız değişkenler olarak kaydedildi ve tüm bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 0. ve 3. günlerde mavi sitratlı tüpe Tromboelastografi (TEG) cihazında çalışmak üzere kan alındı. TEG verileri, R= reaksiyon zamanı, K=koagülasyon zamanı, MA= maksimum amplitüd, MA60 ve  $\alpha$ =açı değeri kaydedildi. Sonuç olarak tromboelastografi ile olguların tüm koagülasyon profili; fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma, ayrıca hastalardaki tüm hemostatik dengesizlik, bir tam kanla niteleyici ve niceleyici olarak görüntülenmiş oldu.

Bu çalışmada, Tromboelastografi (TEG) cihazının sepsisli hastalarda gelişen koagülasyon bozukluklarının değerlendirilmesinde yeterli bir tanı yöntemi olup olmadığı değerlendirildi. Ölçülen beş Tromboelastografi (TEG) parametresi ile sepsis ve kontrol grubundaki hastaların kanama profilleri karşılaştırıldı. TEG parametrelerinin çoğunun her iki grupta anlamlı farklılıklar gösterdiği saptandı. Tromboelastografi'nin sepsisli hastalarda gelişen koagülasyon bozukluklarının değerlendirilmesinde yararlı olacağı görüşüdeyiz.

## VIII. SUMMARY

### **Thesis Name: May Tromboelastography be helpful for the evolution of coagulation disorders in patients with sepsis?**

Fifty-five patients admitted in Intensive Care Unit of Anesthesiology and Surgery of Faculty of Medicine of Celal Bayar University, were included into this prospective study. Patients were divided into two groups, sepsis group (n=21) and control group (n=34). Group of patients with sepsis was created from patients diagnosed with SIRS-SEPSIS-MODS in intensive care unit. The patients' age, sex, admission in which day, which day of ventilatory support was used, the diagnosis, the last blood cultures, APACHE II score, whether the drug will disrupt the bleeding profile, whether blood and blood products (TDP, plateletes, colloid) were taken, whether the cardiotoxic support were taken, as independent variables were recorded and all the results were compared between two groups.

In 0.day and 3.day, received whole blood in with blue citrate tube from the patients included in the study to work in TEG device. TEG data, R=reaction time, K=coagulation time, MA=maximum amplitude, MA60 and  $\alpha$ -angle, were recorded. As a result, all coagulation profile of patients, the whole mechanism from the beginning of fibrin formation to the period of strength of clot and resolution of clot, as well as all the haemostatic imbalance in patients was viewed with a full-blood as qualitative and quantitative.

In this study, whether TEG device is an adequate method of diagnosis in coagulation disorders in patients with sepsis was evaluated. The coagulation profiles of sepsis and control groups were compared with five TEG parameters. Most of TEG parameters showed significant differences in both groups. We believe TEG will be useful in evaluation of coagulation disorders in patients with sepsis.

## IX. KAYNAKLAR

1. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction. In: Textbook of Critical Care. Eds: Fink MP, Abraham E, Vincent J-L, Kochanek PM. Fifth edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005: 1249-58.
2. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest 1992; 101:1644-55.
3. Vincent J-L: Septic shock. Textbook of Critical Care. Eds: Fink MP, Abraham E, Vincent J-L, Kochanek PM. Fifth edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005: 1259-65.
4. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. Intensive Care Med 2001;27:19-31.
5. Benjamin E, Leibowitz AB, Oropello J et al. Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: An alternative designation for "sepsis syndrome". Crit Care Med 1992;20:680-2.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
7. Balk RA, Ely EW, Gayette RE: Sepsis Handbook, 2004.
8. Vincent JL: Sepsis:The systemic inflammatory response. In:Critical Care. The Requisites in Anesthesiology. Eds: Papadakos PJ, Szalados JE. Elsevier/Mosby, 2005:3-10.
9. Glidden PF, Malaska C, Herring SW. Thromboelastograph assay for measuring the mechanical strength of fibrin sealant clots. Clin Appl Thromb Hemost. 2000;6(4):226-33.



10. Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(6):760-5.
11. Donald L. Yee, MD; Rachel M. Edwards, BS; Brigitta U. Mueller, MD; Jun Teruya, MD, DSc. Thromboelastographic and Hemostatic Characteristics in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*: Vol. 129, No. 6, pp. 760-5.
12. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med*, 2001;27:3-9.
13. Irwin R, Rippe J. *Intensive Care Medicine*, 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008:163.
14. 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;29:1303-10.
15. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
16. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, et al: Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: The influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000;26:167-72.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American Collage of Chest Physicans. Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
19. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ, Vincent JL. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care* 2003;7:248-51.

20. Schröder NWJ, Schumann RR. Single nucleotid polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:156-64.
21. Knaus WA, Sun X, Nystrom P-O, Wagner DP. Evaluation of Definitions for Sepsis. *Chest*. 101/6, pp. 1656-1662, 1992.
22. Bone RC. Sepsis, SIRS and MODS: Recent advances. V. International Care Symposium. (May) 7-8, pp. 9-21,1993.
23. Bone RB, Godson CG, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1998; 112:235-43.
24. Muchart D, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians /Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1789-95.
25. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Medicine* 2002;28:108-21.
26. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, et al. Deaths: final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49(8):1-113.
27. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-42.
28. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
29. Arslan H, Gürdoğan K. Yogun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1999;3(3):165-70.
30. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R ve ark. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arasında gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane infeksiyon Derg* 2002;6(2):92-7.

31. Çetin ÇB, Turgut H, Kaleli İ, YAlçın AN, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2002;6(2):98-101.
32. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia-United States, 1979-1987, *JAMA* 1990;263:937-8.
33. Silva E, Pedro M, Sogayar A, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004;8(4):251-60.
34. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994;154:26.
35. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, et al. The sepsis syndrome in a Dutch University Hospital. *Arch Intern Med* 1993;153:2241.
36. Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:739-52.
37. Badley AD, Steckelberg JM. Sepsis Syndrome. In: Wilson WR, Sande MA (eds): *Current Diagnosis and Treatment In Infectious Diseases*. New York: McGraw-Hill, 2001:231-9.
38. Lugtenberg B, Van Alphen A. Molecular architecture and function of the outer membrane of *Escherichia coli* and other gram negative bacteria. *Biochim Biophys Acta* 1983;737:51-115.
39. Ortatatlı M, Özgüven V, Sengül A. Sepsis ve ağır infeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir marker: Prokalsitonin. *Flora* 1999;4:151-5.
40. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115: 457-69.
41. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, et al. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of patogenesis. *Ann Intern Med* 1994;120:771-83.
42. Guidet B, Barakett V, Vasal T, et al. Endotoxemia and bacteriemia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994;106:1194-201.

43. Saez-Llorenz X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993;123:497-508.
44. Doganay M. Sepsis. Yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora* 1996;1:3-10.
45. Bauer KA, Cate H, Barzegar S et al. Tumor necrosis factor infusions have a prokoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 1989;74:165-72.
46. Calandra T, Gerain J, Heumann D, et al. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991;91(1):23-9.
47. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991;163:1177-84.
48. Levi M, Cate H, Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975-9.
49. Poll T, Buller HR, Cate H. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990;322:1622-7.
50. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
51. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
52. Sibylle A, Kozek L. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets* 2002;3:247-58.
53. Gibbs NM. The effects of anaesthetic agents on platelet function. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:495-520.
54. Hillman RS, Aulth KH. Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management (II.Ed.) New York 1998;pp 409-73.

55. Suhasini K, Sacha MD, Cindy LY, et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105:783-91.
56. Paquita H, Eric H, Robert C, Joelle W, Kenneth JC, Alan TN. Thrombin induces a rapid redistribution of glycoprotein Ib-IX complexes within the membrane systems of activated human platelets. *Am Soc Hematol.* 1990;76:1503-13.
57. Kern WF. *PDQ Hematology*(II.Ed.) London 2002;pp 392-9.
58. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32: 858-73.
59. 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.
60. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2005 351:17-29.
61. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
62. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit. Care Med* 2000;vol 28, No.9:3171-76.
63. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated faaty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Eng J Med* 1989;320:265-71.
64. Stites DP, Terr AI. *Basic and clinical immunology* third ed. Connecticut: Appleton and Lange Co:1991:78-92.

65. Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998;44:659-70.
66. Meissner M. Procalcitonin. A new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000:9.
67. Brunkhorst FM, Clark AL, Forcki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Card* 1999;72(3):3-10.
68. Brunkhorst FM, Wegsheider K, Korycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis, and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26 :148-52.
69. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
70. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-17.
71. Holzheimer RG. Antibiotic-induced endotoxin release and clinical sepsis: a review. *J Chemother* 2001;13:159-72.
72. Hurley JC. Concordance of endotoxemia with gram-negative bacteremia in patients with gram-negative sepsis: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2120-7.
73. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg* 1997; 85(1):82-6.
74. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948;26:577-83.

75. Mallet SV, Cox DJ. Tromboelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307-13.
76. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
77. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(Suppl 4):7-13.
78. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
79. Balk RA. Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16:179–92.
80. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078–86.
81. Cohen J. Pathophysiology of sepsis: role of nitric oxide and other mediators. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995;8:109-13.
82. Doğanay M. Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:179-81.
83. Lynn WA, Cohen J, Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995;20:143-58.
84. Wenzel PR, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of Sepsis. *Clin Infect Dis* 1996;22:407-13.
85. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998;351:1501-05.
86. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl 7):109-16.
87. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29(7):21-25.
88. Von Ahsen N, Müller 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; 27:2630-9.
89. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. JAMA 2002;288:1499-507.
  90. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;342:138–50.
  91. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit Care Med 2000;28:1871–6.
  92. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in intensive care unit. Chest 1993;104(4):1243-7.
  93. Müller B, Becker LK, Schanhinger H, Rickenbacker RP, Huber RP, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000;28(4):977-83.
  94. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
  95. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents 2002;20(1):1-9.
  96. de Bond ES, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? Infection 2000;28:398-400.
  97. Fleischhack G, Cipic D, Juttner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin- a sensitive inflammation marker of febrile episode in neutropenic children with cancer. Intensive Care Med 2000;26:202-11.
  98. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta 2002;323:17-29.
  99. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. Crit Care Med 1981;9:591-7.



100. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
101. Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3296-301.
102. Çağatay AA. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. *ANKEM Derg* 2006;20(2):43-6.
103. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Jones RN. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals; A three year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
104. 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;86:1327–30.
105. Jagneaux T, Taylor DE, Kantrow SP. Coagulation in Sepsis. *Am J Med Sci*. October 2004; 328:196-204.
106. 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.
107. Kinasevitz 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.
108. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1895-906.
109. Mallet SV, Cox DJA: Thrombelasgraphy; a Review Article. *Br J Anaes* 1992;69:307-13.

110. Oliver C, Wenker, Zbigniew Wojciechowski, Roy Sheinbaum. hrombelastography. The Internet Journal of Anesthesiology 2000. Volume 1 Number 3.
111. Francis JL, Francis DA, Gunathilagan GJ. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thromb Res* 1994;74:335-46.
112. Sivula M, Pettila V, Niemi TT, Varpula M, Kuitunen AH. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20(6):419-26.
113. Daudel F, Kesler U, Folly H, Linert JS, Takala J, Jacob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 13:R42.
114. Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307–13,
115. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E, Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100:1576-83.
116. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;106:1366-75.
117. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, Quehenberger P, Jilma B. Validation of rotation hrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemos* 2006;4:411-16.
118. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, Baglin T. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol* 2006;135:220-7.

119. Grant HW, Hadley GP. Prediction of neonatal sepsis by tromboelastography. *Pediatr Surg Int* 1997;12(4):289-92.
120. Reikvam H, Steien E, Hauge B, Liseth K, Hagen KG. Thromboelastography. *Transfus Apher Sci* 2009;40(2):119-23.
121. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67(2):266-75.
122. Gonano C, Sitzwahl C, Meitner E, Kettner SC. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care* 2006;10(6):R160.
123. Goobie SM, Soriano SG, Zurakowski D, McGowan FX, Rockoff MA. Hemostatic changes in pediatric neurosurgical patients as evaluated by thrombelastograph. *Anesth Analg* 2001;93:887-92.
124. Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, et al. Thromboelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:572-7.
125. Kettner SC, Panzer OP, Kozek SA, et al. Use of abciximab-modified thrombelastography in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;89:580-4.