

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**SEPSİSİN ERKEN TANISINDA VE ÖZLEMİNDE sTREM-1 VE  
PROKALİTONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Halim BAYRAM**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Özlem TUNGER**

**Manisa, 2010**

## Ç NDEK LER

I. G R VE AMAÇ	4
II. GENEL B LG LER	
1.1. Tarihçe	6
1.2. Tanımlar ve Terminoloji	7
1.3. Etyoloji	10
1.4. Patogenez	10
1.5. Epidemiyoloji	17
1.6. Klinik	19
1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	23
1.8. Prognoz	29
1.9. Tedavi	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM	37
IV. BULGULAR	40
V. TARTI MA	49
VI. SONUÇ VE ÖNER LER	56
VII.ÖZET	57
VIII. NG L ZCE ÖZET	58
IX. KAYNAKLAR	59

## ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Özlem Tunger, Doç. Dr. Çiğdem Banu Çetin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Tunger'e asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanmasında verdiği destek için teşekkür ederim. Doç. Dr. Cevval Ulman ve Prof. Dr. Gönül Dinç'e yardımları için teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan biricik eşim Burcu, sabırsızlıkla beklediğimiz kızımız Defne Derin ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halim BAYRAM

## I. G R VE AMAÇ

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik de i ikliklere yol açan, ok, organ fonksiyon bozuklu u ve organ yetmezli ine kadar giden öldürücü bir enfeksiyon hastalı ıdır. Amerika Birle ik Devletleri (ABD) 'nde ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yo un bakım ünitesi (YBÜ) dı ndaki YBÜ lerde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizle ilgili genel bir insidans ve ölüm oranı vermek mümkün olmasa da, hastanede yatan hastalarda, özellikle YBÜ de, sepsis önemli bir enfeksiyon sorunudur. Yo un bakım hastalarının önemli bir kısmı sepsisten kaybedilmektedir. Son yıllarda agresif tedavi uygulamaları ve invaziv giri imlerin artması nedeniyle sepsis insidansı ve mortalitesi artmı tır (1).

Sepsis, günümüzde modern tıp alanında yapılan tanı ve tedavideki geli melere ra men halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. ABD'de yılda 750.000 sepsis olgusu bildirilmekte, bunların 210.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Sepsisinin ba langıç dönemindeki özgün olmayan bulgular gereksiz veya gecikmi antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek do ru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi hem tüm hastalarda sa lanamamakta, hem de sonuçlar en az 24 saat sonra elde edilebilmektedir. Kan kültürü sonuçlarının erken alınamaması, bu süre içerisinde bir yandan enfekte vakaların erken tanınamaması, di er yandan klinik olarak sepsis üphesi olup gerçekte sepsis olmayan hastalarda enfeksiyonun olmadı ının gösterilmesi konusunda önemli tanısal sorunlar ya anmaktadır.

Son yıllarda çalı malar etken mikroorganizmanın hızlı tanısının yanı sıra mikroorganizmanın tetikledi i konak inflamatuvar yanıtına ait bazı göstergelerin tanısal de eri üzerinde yo unla mı tır. Ancak imdiye kadar yapılan çalı malarda sepsisi erken, hızlı ve do ru olarak tanımlayabilecek, özgüllü ü ve duyarlılı ı yüksek tek bir laboratuvar testi bulunamamı tır. Bu amaçla birçok immünolojik, hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek ba larına veya birlikte etkinlikleri ara tırılmı tır.

İlk olarak yenido an sepsisinde tanımlanmı olan ve kalsitonin hormonunun öncül molekülü olan prokalsitonin, sepsisin erken tanısında en erken ve en çok çalı ılan moleküllerden biridir. Prokalsitonin enfeksiyonun

arırlık derecesinin belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtının izlenmesinde yararlı bir göstergedir (2-3).

Prokalsitoninin yanısıra son yıllarda üzerinde en çok durulan moleküllerden birisi de TREM-1'dir. TREM-1 bakteriyel ve fungal infeksiyonların varlığında fagositik hücrelerden salınan immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir. Bouchon ve ark. yaptıkları çalışmalarda (4) TREM1'in mikrobiyal ürünlere karşı akut inflamatuvar yanıtta aracılık ettiğini bulunmuştur. Bakteri ile infekte, nötrofil ve makrofajlarla infiltrasyon insan dokularında TREM-1 düzeyleri yüksek bulunur. Çözünebilir TREM-1 (sTREM-1) aktive olmuş fagositlerden salınır ve vücut sıvılarında tespit edilebilir (4). Bu nedenle ciddi infeksiyonu olan hastaların tanımlanmasında ve infeksiyöz- noninfeksiyöz inflamatuvar yanıtın ayırt edilmesinde plazma sTREM-1 düzeylerinin araştırılması önemlidir (4,5). Sepsisli hastaların prognozunda önemli olan bir belirteç olan prokalsitonin ile sTREM-1 arasında da bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (5,6).

Bu çalışmada SIRS ve sepsisli hastaların prokalsitonin ve sTREM-1 plazma düzeylerinin ölçülerek iki grubun ayrılması ve sepsisli hastaların prognozunda bu belirteçlerin önemi araştırılmıştır.

## II. GENEL B LG LER

### 1.1.TAR HÇE

nfeksiyon hastalıkları, tarihteki ilk tutanaklardan bu yana insanlarda ölüm sebeplerinin ba ında gelmektedir. nsanlarda sepsis varlı ının kanıtları antik ça lara kadar dayanmaktadır. mparator Shen Nung' un Ö. 2375 yılında ate tedavisinde bitkilerin kullanılması konulu ch'ang shan isimli tezi en eski yazılı kaynaktır (7).

Sepsis Yunancada çürüme anlamına gelen 'sepo' kelimesinden türemi tir. Bakterilerin varlı ında organik maddelerin, bitkilerin ve hayvanların çürümesi anlamında kullanılmı tır (8). Tıp kaynaklarında ilk defa sepsis terimi 2700 yıl önce Homeros' un iirlerinde görölmektedir. Ö. 400 yıllarında ya amı büyük filozof ve hekim olan Hippocrates Corpus Hippocraticum adlı kitabında sepsis teriminden bahsetmi tir. Hippocrates sepsisi vücudun tehlikeli ve korkutucu biçimde biyolojik çökü ü olarak tanımlamı tır (7).

Galen ( S. 129-199) sepsis teorisi hakkındaki çalı maları ile tarihi bir ahsiyet, yunan asıllı Romalı hekim ve filozoftur. Çalı malarının gücü kullandı ı ilaçlardan almaktadır ve bu ilaçlar konusundaki yazı ve teorileri yakla ık 1500 yıl de i meden devam etmi tir (7).

Hieronymus Fracastorius tarafından 1546 da yazılan “De Contagione Et Contagiosis Morbis” isimli kitapta kullanılan “contagium virum,” tanımlaması “germ teorisi” hakkında bilinen ilk açık öneridir (9). Anthony van Leeuwenhoek (1632–1723) ise germ teorisinin geli mesine imkan vermi tir (10).

19.yy da Ignaz Semmelweiss doktorlar ve ö renciler disseksiyon sonrası kirli elleri ve parmaklarıyla kadavranın ölümle ili kili zehirini do um yapan kadınların genital organlarına ta ımaktadır' deyip puerperal sepsisi tanımlamı tır. Sadece el yıkama ile puerperal sepsis oranını %3' ün altına indirmi tir. (11).

Joseph Lister (1827-1912) açık yarası olan hastalarda derideki çatlaklarda infeksiyöz ajanın geçerek sepsis olu turdu unu dü ünümü tür (12).

Louis Pasteur (1822-1895) hastalı ın 'germ teorisi' üzerinde çalı malar yapmı tır. Puerperal sepsisin etkenini streptococci oldu unu kanıtlamı tır. Bu

dönemlerde Lister karbolik asitle yaraların sarılmasını denemi ve sepsis geli mesi ve ölüm oranlarını dü ürmü tür (11,13).

Robert Koch (1843-1910) modern mikrobiyolojinin babalarından biri olarak bilinir. arbonla infekte koyunların kanında çomak ekinde mikroorganizmalar üretmi tir. Kendi yaptı ı jelatin besiyerinde üretti i çomakları sa lıklı hayvanlara verdi inde hastalık olu turmu tur. Daha sonrada kurallarını koymu tur.

1. Hasta hayvanlardan hastalık sebebi izole edilmelidir.

2. Ajan kültürde üretilmelidir.

3.Kültürde üretilen etken sa lıklı hayvana verildi inde hastalık olu turmalıdır.

4. Tekrar hastadan aynı etken izole edilmelidir.

Sepsis ve infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ajanların kullanımı Hippocrates'e kadar dayanmaktadır. Hippocrates mür, arap ve inorganik tuz kullanmı tır. Çinliler 2500 yıl öncesine kadar çıban ve karbonkül tedavisinde soya fasulyesi sütü kullanmı lardır. Germ teorisi kabul görene kadar yapılan tedaviler ampirikti. Germ teorisi ile birlikte mikroorganizmaların tanınması, hedef bölgelerinin seçilmesi tedavide günümüze kadar birçok de i ik ajanların bulunmasını sa lamı tır (14, 15).

## **1.2.TANIMLAR VE TERMİNOLOJİ**

Enfeksiyon, mikroorganizmaların normalde steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu geli en enflamatuvar bir cevaptır (16).

Bakteriyemi, canlı bakterinin kan dola ımında bulunmasıdır. Tanısı kan kültüründe üreme ile konur (16).

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS), a a ıdaki durumlarda iki veya daha fazlasının bulunmasıdır (16).

1. Vücut ısısının  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$  olması

2. Kalp atım hızının  $>90$  /dk olması

3. Solunum hızının  $>20$ /dk veya  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg olması

4. Lökosit sayısının  $>12.000/\text{mm}^3$  veya  $<4.000$  / $\text{mm}^3$  veya periferik yaymada  $>\%10$  bant formunun bulunması

Sepsis enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunmasıdır (16).

Akut sepsis, sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon ve hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oliguri ve mental durumda akut dehidratik bulunabilir (16). Sepsise bağlı hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya başka bir neden olmaksızın bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesidir (16).

Septik şok, sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oliguri, akut mental dehidratik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir (16).

Multiple organ disfonksiyonu sendromu (MODS), akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon dehidratiklerinin bulunmasıdır (Tablo1). Bu klinik tabloda tedavisiz homeostaz sağlanamaz (16). BaLangıçtaki olay direkt organ hasarına veya hemodinamik dehidratiklerle (hipotansiyon ve/veya kardiyak outputta düşüş) birlikte organ disfonksiyonu ve yetmezliğine neden olabilir. Buna primer MODS denir. Sekonder MODS ise hastalığın ileri dönemlerinde ve sıklıkla şok ve sepsisle ilişkili organ disfonksiyonu ve yetmezliğidir (17).

SIRS'ın semptomları enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenleri ayırtetmede yeterli değildir. Bunun yanında yenidoğanlarda, postoperatif dönemde, travma, yanık, pankreatit, nötropeni, organ transplantasyonu yapılan hastalarda SIRS kriterleri kullanılarak enfeksiyon tanısı koymak güvenli olmayabilir. Ayrıca enfeksiyonu olan bazı hastalarda da sistemik cevap gelişmeyebilir. Dolayısıyla burada kullanılan sepsis tanımı da yeterli değildir. Birçok laboratuvar parametresi sepsis için daha özgül bulunmuştur; prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), soluble tümör nekroz faktör reseptörleri, interlökin-1 (IL-1), IL-1 reseptör antagonisti, IL-6, IL-8, E-selektin, soluble interselüler adezyon molekülü-1, protein-C, lökosit esteraz, granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF), kompleman 3a, eritropoetin, serum amiloid protein, neopterin, plazma



nitrit/nitrat konsantrasyonları bunların bazılarıdır. Tüm bu parametreler içerisinde SIRS'ın enfeksiyöz nonenfeksiyöz nedenlerinin ayırımında PCT ve CRP çok daha özgül bulunmuştur (18, 19).

**Tablo1. Spesifik organ sistem disfonksiyonu tanımı için kullanılan klinik ve laboratuvar metodları**

<b>Respiratuvar Disfonksiyon</b> Tanımda en sık PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranında düşme veya oksijen ihtiyacında artışta eklenmiş oksijenizasyonda deoksijenasyon kullanılır. Pozitif end ekspiratuvar basınç (PEEP) düzeyi ve/veya mekanik ventilatör ihtiyacı da respiratuvar disfonksiyon olarak tanımlanır. Mekanik ventilatörde kalış süresi veya konvansiyonel olmayan solunum desteği stratejileri solunum disfonksiyonunun ciddiyetini ayırt etmede kullanılır.
<b>Renal disfonksiyon</b> Serum kreatinin düzeylerinde artış, idrar çıkışında azalma (oligüri, anüri), veya renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması renal disfonksiyonu gösterir.
<b>Hepatik disfonksiyon</b> Sarılık veya hiperbilirubinemi, serum transaminaz, laktat dehidrogenaz veya alkalin fosfataz seviyelerinde artış hepatic disfonksiyonu gösterir.
<b>Kardiyovasküler disfonksiyon</b> Hipotansiyon, aritmilerin varlığı, inotropik veya vazopressör ihtiyacı, santral venöz basınç veya pulmoner kapiller wedge basıncında artış kardiyovasküler disfonksiyonu gösterebilir. Kalp hızında deoksijenasyon veya kardiyak arrest de kardiyovasküler disfonksiyonu gösterebilir.
<b>Hematolojik disfonksiyon</b> Trombositopeni, lökositoz veya lökopeni ve protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin yıkım ürünlerinde artış veya yaygın damar içi pıhtılaşmanın diğer bulguları ile birlikte koagülopatinin olması hematolojik disfonksiyonu gösterir. Kanama ve ekimozlar bazı skorlama sistemlerinde organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır.
<b>Gastrointestinal disfonksiyon</b> Gastrointestinal kanama, akalkuloz kolesistit, pankreatit, ileus, enteral beslenmenin tolere edilmemesi, intestinal iskemi veya infarktüs ve gastrointestinal perforasyon gastrointestinal disfonksiyonu gösterir.
<b>Nörolojik disfonksiyon</b> Nörolojik fonksiyonlarda deoksijenasyon nörolojik disfonksiyonu gösterir. Glaskow Koma Skorunda düşüş, koma, konfüzyon, psikoz, santral sinir sistemi fonksiyon deoksijenasyonu yansıtır.
<b>Endokrin disfonksiyon</b> Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi, kilo kaybı ve hiperkatabolizma endokrin disfonksiyonunu gösterir.
<b>İmmün sistem disfonksiyonu</b> Hastane enfeksiyonlarının gelişimi, pireksi, lökositozda artış, immün aktivitede deoksijenasyon immün sistem disfonksiyonunu gösterir.

### 1.3. ET YOLOJ

Sepsis etiyojisinde birçok bakteriyel etken sorumludur. Antibiyotikler kullanım alanına girmeden önce streptokoklar ve stafilokoklar en sık sepsis nedeni olan bakterilerdi. Antibiyotik döneminde ise gram negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlandı (20, 21). Son on yılda yapılan çalışmalarda, gram pozitif bakterilerin sepsis etkeni olarak izole edilme oranlarında tekrar artışları oldu u, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığı nda artış oldu u görülmektedir (20, 21).

Etken mikroorganizmalara bakıldığında, Alberti ve ark. nın (22) yaptığı çalışmada toplum kökenli sepsiste en sık etkenler gram pozitif koklar iken, hastane kaynaklı ve YBÜ kaynaklı sepsiste en sık etkenler gram negatif bakterilerdi. Fungal mikroorganizmaların insidansı 1979-2000 arasında %207 oranında artmış olup, son yıllarda yapılan çalışmalarda en sık gram pozitif bakterilerin izole edildi i görülmü tür (23).

Toplumdan gelişen sepsislerde; *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *E. coli* ve diğer barsak bakterileri en sık izole edilen bakterilerdir. Anaerob bakteriler ve mantarlar toplumdan gelişen sepsislerde nadiren etken olabilirler. Nozokomiyal sepsislerde ise en sık etkenler; *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus spp*, *E. coli* ve diğer barsak bakterileri, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermantatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalar sayılabilir. Anaerobların nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilme oranı düşüktür. Erciyes Üniversitesinde yapılan bir çalışmada klinik olarak anlamlı 567 kan dolaşımı enfeksiyonu epizodu alınmış %73.4 ü hastane kaynaklı, %26.6 sı toplum kaynaklı olarak görülmü tür. Bakteriyemi epizodlarının %13.5' i polimikrobiyaldi. Nozokomiyal bakteriyemilerde en sık izole edilen etkenler stafilokoklar, enterokoklar ve *E. coli* iken, toplum kaynaklı bakteriyemilerde *Brusella spp.*, *E. coli*, *S. aureus* ve *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır (24).

### 1.4. PATOGENEZ

Sepsis patogenezi karmaşık bir olaydır. Bakterilerin organizmaya yerleşmesi, konak defansı ile etkileşimi sonrası hastalık ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkmasını konanın immün sistemi ve bakteriyel virülans faktörleri belirler.

Sepsise neden olan mikroorganizmalar dolaşıma genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girer. Bazende enfeksiyon damar içi kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endokardit, mikotik anevrizmalar, damar greftlerinden kaynaklanabilir (25). Hastane dışında gelişen sepsislerin en sık giriş kapısını solunum sistemi ve üriner sistem olmaktadır, nozokomiyal sepsislerde damar içi kateter ve üriner kateter enfeksiyonları olmaktadır. YBÜ'nde ise nozokomiyal pnömoniler ön plana çıkmaktadır (25,26).

Enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, enfeksiyonlara zemin hazırlar (Tablo 2). Anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve non spesifik humoral defans olarak konağı savunma mekanizmaları üç kategoride toplanabilir.

Mikroorganizmalara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların daha derin dokulara ilerlemesini engeller. Travma, yanık ve perkütan damar içi kateterler bu bariyeri bozar. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması da vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Bunların obstrüksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına bakteriyel proliferasyona neden olur. Sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda konağı ve tedaviye ait bazı faktörler sepsis için risk faktörü olarak verilmiştir (Tablo 2)(25, 27).

Mikrobiyal faktörlere bakıldığında sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon gelişiminde bakteriyel virülans faktörleri (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler) rol oynar. Bu hücresel yapılar ve toksinler organizmada diğer biyolojik sistemleri aktive eder. Sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlar (Tablo 3)(25,26,29).

**Tablo 2. Sepsis için risk faktörleri**

**Kona a ait faktörler**

- Altta yatan öldürücü hastalık
- İleri yaş
- Siroz
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek hastalığı
- Granülositopeni
- Geniş travma ve yanıklar
- Kortikosterooid ve diğer immünoşüpresif tedavi
- Lokal enfeksiyonlar

**Tedaviye ait faktörler**

- Yoğun bakım ünitesinde yatma
- İnvaziv damar içi kateter kullanımı
- Fazla miktarda parenteral mayi, kan veya kan ürünleri verilmesi
- Hemodiyaliz
- Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar
  - Üriner kateter ve enstrümantasyon
  - Entübasyon
  - Endotrakeal tüp
  - Mekanik ventilatör
- Büyük cerrahi girişimler

Bakterilerin sahip oldukları kapsül polisakkaridleri, peptidoglikan yapı, lipoteikoik asit, protein A ve endotoksin in-vitro kompleman komponentlerini ve koagülasyon sistemlerini aktive eder (29, 31). Etkisi en iyi bilinen bakteriyel yapı, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında yer alan, lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinlerdir. Lipopolisakkarid yapısında yer alan lipid A yapısı, bütün gram negatif bakterilerde ortak olup, endotoksemiden sorumludur (25,30). Endotoksin, toksik şok sendromu toksini-1(TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, gram pozitif bakteri ve mantar hücre duvarı yapıları, mantar antijenleri sepsis kaskadını başlatabilir (30).

**Tablo 3. Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar**

Bakteriyel yapı	Kaynak	örnek
Endotoksin (LPS, Lipid A)	Bütün gram negatif bakteriler	<i>E. coli</i> sepsisi
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik asit	Gram pozitif bakteriler	
“Pore-forming” ekzotoksinler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Aeromonas spp.</i>	- hemolizin Streptolizin- O <i>E. coli</i> hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE
Enzimler	<i>S. pyogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	IL-1, -konvertaz Fosfolipaz C

### 1.4.1a. F ZYOPATOLOJ

#### 1.4.1a.1. Normal Kona ın Enfeksiyona Cevabı

##### 1.4.1a.1.1.Lokal Savunma: *Mikroorganizmanın Öldürülmesi*

Bakteri epitelyum bariyerini geçtikten ve dokuya ula tıktan sonra, doku makrofajları, mast hücreleri ve dendritik hücreler ile kar ıla ır. Bu hücrelerden lokal enflamatuvar cevabı olu turacak olan mediyatörler salınır. Bu mediyatörler lokal inflamasyon, kapiller geçirgenlik ve kan akımında artı , nötrofil infiltrasyonu ve a rıya neden olur. Ek olarak aktive makrofaj ve endotel hücrelerinden salınan doku faktörünün ba lattı ı fibrin birikimi enfekte dokuyu sınırlamakta ve kan dola ımı invazyonu önemli ölçüde engellenmi olmaktadır. Kan dola ımındaki nötrofiller ise fagositozda rol almaktadır.

##### 1.4.1a.1.2.Sistemik Cevap: Enfeksiyon ve Enflamasyonun Sınırlandırılması

Ba lıca beyin ve karaci erde kontrol edilmektedir.

##### 1.4.1a.1.3.Sistemik Cevabın Santral Sinir Sisteminden Kontrolü

Santral sinir sistemine mikrobiyal invazyonla ilgili bilgiler iki yolla gelmektedir. Öncelikle enfekte veya enflamasyonlu dokulardan uyarılar hipotalamus ve beyin sapına iletilir ve hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks, otonomik sinir sistemi ve hipotalamik termoregülatuar merkez uyarılır. kinci olarak kan dola ımındaki mediyatörler (IL-1, TNF, IL-6, interferonlar, prostoglandin E2) kan beyin bariyerini geçerler. SSS' nin üç major efferent yolu (HPA,

sempatik, parasempatik sinir sistemi) kan dola ımındaki enflamasyonu inhibe eder ve termoregülatuar merkez vücut ısısını arttırarak antimikrobiyal aktiviteyi sa lar (29,32).

#### **1.4.1a.1.4.Sistemik Cevapta Karaci er ve Dala ın Rolü**

Karaci er anatomik olarak, ba ırsak mukozasından translokasyona u rayıp portal dola ıma giren mikroorganizmaların uzakla tırılaca ı bölgede yerle mi tir. Dalak ise esas olarak opsonize olan mikroorganizmaları filtre etmektedir. Dola ımdaki IL-1, IL-6, TNF ve di er sitokinler hepatositlerin enfeksiyona ve hasarlanmaya kar ı akut faz ve metabolik cevabını indüklemektedir. Karaci er aynı zamanda SSS' ne mikrobiyal invazyon ile ilgili uyarıların gitmesinde rol oynar. Dolayısıyla karaci er do al immünitede anahtar rolü oynamaktadır.

#### **1.4.1a.1.5.Akut Faz Cevabı**

Enfeksiyon ve di er streslere akut sistemik cevabın be kategoride incelenmesi uygundur.

**1.4.1a.1.5a.Anti-Enfektif Cevap:** Akut lökositöz epinefrin, kortizol, epinefrin, IL-10 ve di er mediyatörler aracılı ı ile olmaktadır. Kemik ili indeki nötrofillerin salınmasında granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) ve di er sitokinler rol oynamaktadır. Dola an nötrofiller enfeksiyon bölgesine giderler ve enflamasyonun aktive etti i endotele tutunurlar. Daha sonra enfekte doku içerisine girerler.

**1.4.1a.1.5b.Anti-Enflamatuvar Cevap:** Nötrofilleri indükleyen mekanizma enflame olmayan damar endoteline adheransları inhibe eder. Böylelikle nötrofillerin enfekte olmayan dokularda gereksiz birikimi önlenir. Enflamasyonu önleyen di er cevaplar sitokin antagonist düzeylerinin (IL-1Ra, soluble TNF reseptörleri) düzeylerinin kanda artması, di er anti-enflamatuvar mediyatörler (epinefrin, kortizol, melanosit uyarıcı hormon, adrenokortikotropik hormon-ACTH, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, transforming growth factor- TGF- , CRP), proteaz inhibitörleri ve antioksidanlardır (29,32).

**1.4.1a.1.5c.Metabolik Cevap:** Stres durumunda pek çok mekanizma kan ekeri düzeyinin kontrolünü sa lar. Epinefrin, kortizol ve di er kar it düzenleyici (counter-regulatory) hormanlar pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırır ve karaci erde glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarır. nsülin direnci kaslardan glukoz alımını azaltır ve kas katabolizmasına neden

olur. Bu karıt düzenleyici hormonlar aynı zamanda lipolizi ve kas proteolizini uyarır. Kanda serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyi artar. Adipositlerde gelişen lipoliz hormon duyarlı lipazın aktivasyonu ile olmaktadır; lipoprotein lipaz inhibe olur. Dolaımda trigliserid düzeyleri artar, kas proteolizi sonucu aminoasitler salınır ve bunlar hepatik glukoneogenezde ve akut faz proteinlerinin oluturulmasında kullanılır.

**1.4.1a.1.5d.Prokoagülan Cevap:** Enflamasyon ve koagülasyon birbiriyle yakın ili kidedir. Enflamasyonun indükledi i prokoagülan cevap apse olu umuna ve gecikmi hipersensitivite reaksiyonuna neden olur. Enflamasyonun indükledi i monosit ve endotel hücrelerinin yüzeyinden doku faktör salınımı trombin(faktör VIIa) ve Xa olu umunu ba latır. Bunun yanında fibrinolizi inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) üretimi artar. Endotel hücresi yüzey proteini olan protein C, trombin trombomodüline ba lanınca aktive olur. Aktive protein C reseptörü olan endotel protein C reseptöründen (EPCR) ayrılır ve protein S' ye ba lanır. Bu ba lanma sonucu olu an kompleks, faktör Va ve VIIIa' yı inaktive eder. Böylelikle trombin aktivasyonu bloke edilmi olur. Akut faz cevabı sırasında protein C ve antitrombin III serum albumin konsantrasyonları ile paralel dü er. Bu antikoagülanlar aynı zamanda negatif akut faz reaktanlarıdır. Üçüncü do al antikoagülan olan protein S, dolaımda bulunan ve pozitif akut faz reaktanı olan C4b' ye ba lanır ve seviyesi dü er. Paradoks olarak dü ük düzeylerde trombin, protein C'yi aktive ederek pıhtılaşmayı inhibe eder (29-32).

**1.4.1a.5e.Termoregülatuar Cevap:** TNF, IL-6 ve di er pirojenler ate olmadı ı dönemlerde de kanda bulunmaktadırlar. Enfeksiyon ile ilgili termogenez lokal enflamasyon ile termoregülatuar merkeze uyarıların taındı ı nöral afferentlerin uyarılması ile indüklenmektedir. Vücut ısısını artıran fizyolojik cevap ise titremeler ve periferik vazokonstrüksiyon ile kan akımının ekstremitelere do ru olmasıdır (29, 32).

#### **1.4.1a.2. Enfeksiyona Patolojik Konak Cevabı**

**1.4.1a.2.1.Mikrosirküler Disfonksiyon:** A ır sepsisteki hastalarda perfüze olan küçük damarların oranı azalmı tır. Mikrosirkülasyondaki de i iklikten eritrosit ve aktive nötrofillerin deformabilitesinin azalması, nötrofil agregasyonu ve mikrotromboz sorumludur.

**1.4.1a.2.2.Damar Endotelinde Aktivasyon ve Hasarlanma:** A ır sepsis ve septik okta diffüz endotel hasarı kaçınılmazdır. Damar endoteli sepsis patofizyolojisinde damar tonusu, damar geçirgenli i ve koagülasyon süreçlerinde rol oynamaktadır. A ır sepsiste kapiller geçirgenlikteki artı organ disfonksiyonuna neden olur. Bu, özellikle akut akci er hasarı veya periferik ödemde gözlenmektedir (32).

**1.4.1a.2.3.Sitokin ve Mediyatörler:** Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dola ımdaki mononükleer fagositlerinden, endotel hücreleri ve di er hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını ba latırlar. Bunların en önemlileri; TNF- , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve trombosit aktive edici faktör (PAF)' dür (29,30). Ara idonik asitten siklooksijenaz yoluyla prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yoluyla lökotrienler ortaya çıkar. Endotoksin, TNF ve IL-1 gibi mediyatörler ara idonik asit metabolitlerinin ortaya çıkmasını ve sentezini aktive eder. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstrüktör, prostoglandinler vazodilatatör etkiye sahiptir. Ara idonik asit metabolitleri, ate , ta ikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozuklu u ve laktik asidoz olu umunda rol alırlar. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive eder. Gama interferon(IFN- ), IL-2, IL-4 ve GM-CSF olu ur. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (30,32)

Enfeksiyona sistemik cevap salınan bu mediyatörlerle olur. Bunların bir kısmı proenflamatuvar (TNF, IL-1, IL-8), bir kısmı ise antienflamatuvar (IL-4, IL-10) özelli e sahiptir. Sepsis patogenezinde rol oynadı ı bilinen proenflamatuvar, antienflamatuvar sitokinler ve di er moleküller Tablo 4' te görülmektedir (29,30).

**1.4.1a.2.4. İmmünsüpresyon:** A ır sepsisteki hastalar genellikle a ır immünsüpresyonu olan hastalardır. Dola an monositler üzerinde sınıf II insan lökosit antijeni (HLA-DR) ekspresyonu azalmı tır. Normal kontrollerle kar ıla tırıldı ında, sepsis hastalarında periferik kandaki monositlerin TNF üretimi azalmı tır, ancak LPS ile uyarıldı ında IL-1 Ra ve IL-10 de i memekte veya artmaktadır. IL-10 hem TNF üretimini inhibe etmekte hem de intrasellüler HLA-DR sekestrasyonuna neden olmaktadır. Bu de i iklikler hasta iyile tikten sonra normale gelmektedir. A ır sepsisteki hastaların nötrofilleri LPS ile uyarıldı ında IL-1 ve IL-8 üretimi azalmı tır. Aynı azalma nötrofillerin IL-10 tedavisi ile de olmaktadır. A ır sepsisteki



hastaların dalaklarında CD4 lenfosit, dentritik hücreler ve B hücrelerinin a ırı derecede apopitoza u radı ı gösterilmi tir. Ba ırsak epitelyum hücreleri de apopitoza u rar ancak do al öldürücü hücreler (NK) ve CD8 lenfositler etkilenmemektedir. Lenfositlerle yapılan çalı malarda nötrofillerin ya am süresinin proenflamatuvar mediyatörler (TNF ve G-CSF) ile uzadı ını, buna kar ılık nötrofil apopitozuna neden olan IL-10 ile kısaldı ı gösterilmi tir (32).

**Tablo 4. Sepsiste rol alan mediyatörler**

Konak hücre	Proenflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Antienflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF- , IL-1, IL-8, IFN- Doku faktörü Prostonoidler Lökotrienler PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF-
Nötrofiller	ntegrin ekspresyonu Süperoksit TNF- , IL-1		BPI, defensinler Asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- , TNF-	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin VCAM, ICAM, NO Doku faktörü		
Trombositler	Serotonin Prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	Koagülasyon kaskadı Kompleman aktivasyonu Bradikin	CRP, LBP	

## 1.5. EP DEM YOLOJ

Sepsis, septik ok ve organ yetmezli i gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek görülme sıklı ını vermek zordur. Toplumda görülen sepsislerin görülmesinde rölatif olarak azalma gözlenirken, nozokomiyal sepsis olgularında artı dikkati çekmektedir (33).

Yapılan çalı malarda sepsis evreleri ile ilgili mortalite oranları SIRS' ta %6-27, sepsiste %0-36, a ır sepsiste %18-52, ve septik okta %46-82 arasında verilmektedir (34). Bu nedenle sepsisi erken tanımak, henüz SIRS evresinde iken di er klinik durumlardan ayırımının yapılması ciddi önem arzetmektedir.

ABD' inde sepsis insidansının her yıl arttığı bildirilmiştir. Martin ve ark. (23) ABD' de 1979'dan 2000'e kadar 10 319 418 (yatan hastaların %1.3) sepsis vakası izlendiğini bildirmişlerdir. Sepsis insidansında yıllık %13.7 oranında artış izlendiği saptanmıştır. Sepsis insidansındaki bu artışın sebebi, klinisyenlerin sepsisi daha iyi tanıması olabileceği gibi, invaziv girişimlerin ve immünoşüpresif ilaçların, kemoterapi ve transplantasyon uygulamalarının giderek yaygınlaşması, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastaların artması ve mikrobiyal dirençte artış olabileceği bildirilmektedir (21,23).

Angus ve ark. yayınladığı çalışmada sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 hastada 73,6 iken 1989 yılında 100.000 hastada 175,9 olarak verilmiştir (35).

Ülkemizde YBÜ de nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (36,37). Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş çalışması Hacettepe Üniversitesi' nden yapılmıştır. Yedi yılı kapsayan (1983-1989) bu çalışmada gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, fakat sepsisin görülme sıklığı konusunda bilgi verilmemiştir (38). Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi YBÜ de 1997'de yapılan bir yıllık çalışmada ise nozokomiyal sepsis oranı %33.1 olarak bulunmuştur. Yine aynı merkezde YBÜ' lerinde 2002-2005 yılları arasında yapılan süreyans çalışmalarında nozokomiyal bakteriyemi/sepsis oranı sırasıyla %17, %21, %12, %21 olarak bulunmuştur (39).

Alberti ve ark. yaptığı çalışmada YBÜ' nde yatan hastalarda toplum kökenli sepsis insidansı %31.6, hastane kökenli sepsis insidansı %21.6 ve yoğun bakım kaynaklı sepsis insidansı %26.5 bulunmuştur (22). Akut sepsis ve septik şok insidansı da %21 ile %33.6 arasında olduğu belirlenmiştir. En sık enfeksiyon odağı ise solunum sistemi olarak saptanmıştır. Bu konuda yapılan başka çalışmalarda da solunum sistemi en sık enfeksiyon odağı olarak saptanmaktadır (20,21).

## 1.6. KLİNİK

Sepsis belirtileri ve bulguları Tablo.5' te görülmektedir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan hemen kan kültürü alınmalı, ayrıca enfeksiyon bölgesine göre kültürler alınmalı ve uygun empirik tedavi başlanmalıdır. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda ateş görülmekle birlikte vücut ısısı normal veya düşük saptanabilir. Hipotermi bebeklerde, ileri yaştaki hastalarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalıkları olanlarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immün sistemi düşük hastalarda enfeksiyona yatkınlıkları ve ateş görülmeden sepsis gelişebilir (29,32).

### 1.6.1.Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste ensefalopatinin önemli bir bulgusudur. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve uykuda küntlük şeklinde klinik tablo ortaya çıkar. Özellikle yaşlı hastalar uykuda değişiklikli, ağır sepsisin erken bulgusu olabilir. Hasta iyileşince serebral fonksiyonlar geri dönmektedir, ancak ensefalopati kötü prognozla ilişkilidir (29).

**Tablo 5. Sepsiste klinik belirti ve bulgular**

Belirti ve bulgu	Komplikasyon
✓ Ateş veya hipotermi	✓ Hipotansiyon
✓ Üreme ve titreme	✓ Kanama
✓ Hiperventilasyon	✓ Trombositopeni
✓ Taşikardi	✓ Lökopeni
✓ Deri lezyonları	✓ Organ yetmezliği
✓ Uykuda değişiklikli	✓ Akciğer: ARDS
	✓ Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz
	✓ Karaciğer: Sarılık
	✓ Kalp: Konjestif yetmezlik

### 1.6.2.Adrenal Yetmezlik

Nadiren enfeksiyon ajanı adrenal kanamaya veya nekroza neden olarak adrenal yetmezliğe neden olur. En sık suçlanan mikroorganizmalar *Neisseria meningitidis*, *M. tuberculosis*, sitomegalovirüs ve *H. capsulatum* dur.

Septik şoktaki hastalarda yetersiz adrenal rezerv sıklıkla izlenir, ancak tanı kriterleri tartışmalıdır. Septik şok adrenal glukokortikoidlerin salınımını uyarır ve bazal düzeyi artırır. Dışarıdan verilen ACTH'ya (250 µg) kortizol

cevabının yetersiz alınması (<9 µg/dL) mortalite ile ili kili bulunmu tur (32, 40).

Sepsisteki hastalarda hipoadrenalizm sebepleri adrenal veya hipofizdeki anatomik hasarlanma, hipoperfüzyon, sitokinlerin etkisi ile adrenal disfonksiyon, ilaçların steroid metabolizmasını artırması (rifampin, fenitoin) veya steroid üretiminin inhibisyonu (ketokonazol) ve hücresele düzeyde glukokortikoid cevapsızlığı şeklinde sıralanabilir. Ayrıca sepsisteki hastalarda adrenal yetmezliğin klasik bulguları olan hiponatremi, hiperkalemi, hipotermi, eozinofili, hiperpigmentasyon, bulantı, kusma, sıklıkla adrenal yetmezliğe bağlıdır. Adrenal yetmezliğe ait en sık saptanan bulgular hipotansiyon ve hipoglisemidir (32).

### **1.6.3.Periferik Sinirler ve Kaslar**

Bir hafta veya daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalan ve ağır hastalığı olan hastalarda polinöropati ve miyopati gelişebilir. Klinik bulgular ise, ventilatörden ayırmada zorluk, ekstremitelerde yaygın erime ve yaygın halsizliktir. Tanı genellikle elektromiyografik incelemeyle konulur. Sedatifler, glukokortikoidler ve nöromusküler blokerler klinik tabloyu karıştırmaz (32).

### **1.6.4.Kan Dolaşımı**

Sepsisteki hastalarda miyokardiyal disfonksiyon sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ve sağ ventrikül end-diastolik volümlerinde artma ve kalp hızında ve kardiyak outputta artış şeklinde izlenir. Bu bulgular genellikle erken dönemde gözlenir. Erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır ve perfüzyon genellikle bozulmaz, arteriyel kan basıncı düşer. Bu dönemi takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi, taşikardi, takipne klinik olarak kabul edilmektedir. Deri sıcaktır (sıcak ok). okun uzaması ile periferik vazokonstriksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluğu belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soğuk ve soluktur (soğuk ok). Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm gelişir (29,32).

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda nötrofilik lökositöz normal cevaptır. Ağır sepsisteki hastalarda doğal öldürücü hücreler ve CD4 T lenfositlerin sayısı azalmıştır. Bunun yanında dolaşımdaki B lenfositlerin sayısı artmıştır.

Trombositopeni a ır sepsisteki hastalarda sık rastlanır ve pek çok sebebe ba lı geli ebilir; periferde immün olmayan yıkım ve kemik ili i süpresyonu en önemli nedenlerdir. Yaygın damar içi pıhtıla ma (D K) nın bir parçası olabilece i gibi tek ba ına da olabilir (32).

Hipoglisemi sepsiste nadir görülür ve ço unlukla karaci er, böbrek hastalı ı veya malnütrisyonu olan hastalarda geli ir. Patogenezi anla lamamı tır ancak bu hastalarda sepsise ba lı adrenal yetmezlik dü ünülmelidir. Enfeksiyona akut metabolik cevapta glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direnci geli ir ve sonuç olarak da hiperglisemi izlenir. Hiperglisemi özellikle diyabetik hastalarda veya glukoz içeren sıvı alan hastalarda izlenir (32).

A ır sepsisteki hastalarda, okun olmadı ı dönemlerde dahi, kan laktat konsantrasyonunda ve laktat-pirüvat oranında artı izlenir. Glikolizdeki artı sonucu pirüvat üretiminin artması, karaci erde laktat klirensindeki bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon bu artı a katkıda bulunmaktadır (32).

Sepsis en sık akut dissemine intravasküler koagülasyon (D K) nedenidir. Deri ve mukozalarda pete i ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazende gangrenler görülebilir. Yara yerinden kanama, damardan enjeksiyon yerlerinden ve intraarteryel kateter yerlerinden sızıntı büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde D K görülme sıklı ı daha fazladır. D K prevelansı enflamatuvar cevabın artması ile artmaktadır. A ır sepsisteki hastalarda prevalans %30-50' ye kadar artmaktadır. Sıklıkla kullanılan tanı kriterleri; trombosit sayısının  $<100.000 /\text{mm}^3$  veya hızlı dü ü ü, plazmada fibrin yıkım ürünlerinin (D-dimer) bulunması, protrombin zamanının veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması (üst limitin 1,2 katına çıkması), plazmada antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörleri düzeylerinin dü mesidir (32).

Sepsiste akci er komplikasyonları hiperventilasyon, ARDS, solunum kaslarında yetersizliktir. Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olabilir. Hatta ate , lökositoz veya hipotansiyon olmadan bile gözlenebilir. YBÜ de devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz görülmesi ilk planda sepsisi dü ündürmelidir. Sepsis pnomoniye takiben geli ebilece i gibi , bakteriyemi sonucu da diffüz pnomoni geli ebilir. Akci er tutulumu klinik tabloyu a ırla tırır. Akut akci er hasarının tanısı, pnomoni ve

kalp yetmezli i olmadı ı dı landıktan sonra, arteriyel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon ile konur. E er hipoksemi ileri düzeyde ise akut solunum yetmezli i sendromu olarak (ARDS) de erlendirilir. ARDS veya ok akci eri, gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık gözlenir. Bakteriyemik nekrotizan pnomoni, alveoler kapiller permeabilitesinin bozulmasına ba lı akci er ödemi ve D K'e ba lı akci erlerde makro ve mikroembolizasyon ARDS de sorumlu tutulmaktadır. Akci erin su hacmi artar, kompliyansı azalır solunum i i artar. Klink tablo hipoksi, sa sol ant ve diffüz akci er infiltrasyonuna ba lı solunum sıkıntısı, hava açlı ı ve siyanoz ile karakterizedir. ARDS tablosu düzelen hastalarda iyile me sonrası önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik geli ir. Restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma izlenir (21, 29, 32).

Renal fonksiyonlara bakıldı ında a ır sepsiste sıklıkla azotemi ve oligüri izlenir. Renal anormallikler minimal protenüriden a ır böbrek yetmezli ine kadar de i ir. Patogeneizde hipovolemi, hipotansiyon renal vazokonstrüksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol alır. Hastanın oka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon de i iklikleri görülebilir. Bakteriyel endokardit, ventriküler ant enfeksiyonu, pyojenik organ enfeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden enfeksiyon oda ı varlı ında, glomerüler orijinli böbrek yetmezli i geli ebilir (29, 32). Sepsise ba lı böbrek yetmezli i genellikle geri dönü ümlüdür.

Periferik vazodilatasyon sonucu kan akımının da ılımı de i mektedir. Visseral organlarda perfüzyon azalır. Septik okta morbidite ve mortalite doku hipoperfüzyonunun derecesi ile ili kilidir. Ba ırsakların bariyer fonksiyonları bozulabilir ve kan dola ımına bakteri translokasyonu olur. Ayrıca üst gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal ve kimyasal içeri in trakebron iyal a ca aspirasyonu nozokomiyal pnomoni geli imine neden olur. Gastrik ve duedonal mukozada küçük erozyonlar üst gastrointestinal sistemde kanamalara neden olabilir. Septik oktaki hastalarda izlenen ileus, ok düzeldikten sonra bir veya iki gün devam edebilir (32).

Sepsisle ilgili en önemli anormallik kolestatik sarılıktır. Direk ve indirek bilirubinde artı ile karakterizedir. A ır sepsisteki hastalarda alkalen fosfataz, bilirubin ve aminotransferaz enzimlerinde artı sıktır ancak a ır karaci er yetmezli i çok nadirdir (29, 41).

Sepsisteki hastalardaki immün disfonksiyon sonucu latent *Herpes simplex* virüs ve CMV enfeksiyonlarının reaktivasyonu cerrahi yo un bakımdaki sepsis hastalarında tanımlanmıştır (32).

Sepsiste de i ik özellikte deri lezyonları görülebilmektedir. Stafilokok ve streptokok sepsislerinde deride metastatik enfeksiyonlar ve selülit sıklıkla gözlenir. Selülit dı ında pirojenik ve eritrojenik toksinleri etkilerine ba lı olarak deride eritrodermi olu tururlar (32, 42). Gram negatif bakteriyel sepsislerde de selülit, erizipele benzer deri lezyonları ve fasiit görülebilir. *P. aeruginosa* sepsislerinde ektima gangrenozum adı verilen 1-5 cm çapında yuvarlak veya oval, etrafı eritem ve indurasyonla çevrili, ortası ince vezikül ile ba layan daha sonra nekroza olan bir ülsere deri lezyonları oldukça patognomoniktir. Trombositopenik hastalarda lezyonun çevresi ekimotik olabilir. Bu lezyonların histopatolojik incelemelerinde, kapiller yatakta özellikle venöz tarafta bakteriyel invazyon ve trombüs görülür. Bu olayda doku hasarından, bakteri invazyonu dı ında *P. aeruginosa* nın olu turdu u proteaz enzimi ve ekzotoksinleri de sorumludur. Ektima tipi lezyonlar *P. aeruginosa* dı ında *Aeromonas hydrophila* enfeksiyonlarında da görülebilir. De i ik deri lezyonları *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Bacteriodes* türleri ile olu an sepsislerde de görülebilir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik vezikül veya büllü lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya pete iyal deri lezyonları görülebilir. Sepsis ve D K, hastalarda, el ve ayak parmaklarında, kulak ve burun uçlarında nekroza kadar giden, akrosiyanoza yol açabilir. Bu lezyonlar simetrik, periferik gangren olarak da isimlendirilmekte ve gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise nadiren gözlenir (42, 43, 44).

### **1.7. TANI ve AYIRICI TANI**

Hastalardan dikkatli hikaye alınması, klinik belirti ve bulguların iyi de erlendirilmesi, özellikle sepsise zemin hazırlayan altta yatan hastalıkların ve predispozan faktörlerin belirlenmesi sepsisin erken tanısını koydurur. Seyahat hikayesi, herhangi bir çevresel enfeksiyon kayna ı ile temas, belli bir enfeksiyon açısından ipucu verir. SIRS tanı kriterlerinin yanı sıra uur de i ikli i, açıklanamayan hiperbilirubinemi, metabolik asidoz ve

trombositopeni sepsis tanısı için ipuçları olabilir. Bunun yanında deri ve mukozalarda yeni gelişen deri lezyonları da tanıda yardımcı olabilir.

immünosüpresif ve nötropenik hastalarda enflamatuvar cevap zayıftır. Endurasyon, flüktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksüdasyon gözlenmeyebilir. Hatta klasik üriner sistem enfeksiyonu olmayabilir. Menenjit durumlarında menenjal iritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer enfeksiyon odağı ve sepsis tanısı oldukça zordur (29, 32).

Hastaların fizik bakıları titizlikle yapılmalıdır. Klinik tanı da laboratuvar bulgularıyla desteklemelidir. Sepsisteki klinik evrelere göre farklı laboratuvar bulguları gözlenir.

Hematolojik bulgular; genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı  $12.000/mm^3$  üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı  $50.000-100.000/mm^3$  kadar çıkabilir. Lökosit sayısı  $4000/mm^3$  altına inerse lökopeniden söz edilir. Bu durum özellikle yenidoanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği rezervi yeterli olmayan hastalarda karşılabilir. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon, Dohle cisimleri ve vakuolizasyon görülür. Vakuolizasyon bakteriyeminin önemli göstergesi kabul edilmektedir. Sepsiste serum demiri azalır. D K gelişen hastaların laboratuvar tanısında kullanılacak spesifik bir test yoktur. Trombosit sayısında hızlı düşüş veya  $100.000/mm^3$  altında olması, protrombin zamanında ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, plazma fibrin yıkım ürünlerinde artış, koagülasyon inhibitörlerinin (AT-III, Protein-C) plazma seviyelerinin azalmasının gösterilmesi D K tanısını koydurur. Plazma fibrinojen seviyesi, sepsisin erken döneminde normal sınırlarda olabilir. Çünkü bu protein akut faz reaktanıdır. Akr sepsislerde hipofibrinojenemi gelişir. D K gelişen hastaların periferik kan yaymasında eritrositlerde parçalanma ve istositler görülür (29, 30, 32, 42).

Akciğer grafilerinde, akciğerin enfeksiyona eğilimli durumlarda pnömonik infiltrasyonlar, ARDS gelişen durumlarda bilateral diffüz infiltrasyon saptanır (32). Kan gazları sepsis takibinde önemlidir. Erken dönemde respiratuvar alkaloz daha sonra da metabolik asidoz gelişir. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin seviyesi, yok varlığında veya olmadan da artabilir. yok durumunda azotemi ve oligüri genellikle akut tubuler nekroz sonucu gelişir. idrar sedimentinde fazla miktarda tübüler epitelyum ve granüler silendirler



görülür. Hepatobiliyer sistem tutulumu olmadan da sepsisli hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Özellikle direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede görülür (30, 32, 41).

Sepsisin etiyolojik tanısı kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürler ile konur. Kan kültürleri aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, derinlik venlerden en az üç set alınmalıdır. Aerob ve anaerob koşullarda inkübe edilmelidir (29, 32). Sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50-60'ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (32). Pozitif kültür sonucu olmadan bazı hastalarda sepsis tanısı koymak zor olabilir. Akut pankreatit, adrenal yetmezlik, vaskülitler, multiple travmalar, yanık, akut D K nedenleri, multiple akciğer embolileri, miyokard infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritematozus, ağız kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon ve atelektazi gibi SIRS oluşturan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (32, 45).

Son yıllarda sepsisin erken tanımlanması, enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan SIRS'ın ayrılması ve sepsisin prognozunu belirlemede bazı belirteçler üzerinde birçok çalışmalar yapılmıştır. Bu belirteçlerin önde gelenleri ise prokalsitonin ve sTREM-1 olarak karşımıza çıkmaktadır.

### **1.7.1. PROKALSİTONİN**

İlk olarak yenidoğan sepsisinde tanımlanmış olan ve kalsitonin hormonunun öncül molekülü olan prokalsitonin, sepsisin erken tanısında en çok çalışılan moleküllerden biridir (47, 48). Kardiyojenik şokta elde edilen prokalsitonin düzeylerinin septik şoka göre çok daha düşük olması nedeniyle prokalsitonin artışının organ perfüzyonunun bozulması sonucu değil, inflamatuvar yanıt sonucu geliştiği belirlenmiştir. Enfeksiyöz bir uyarı sonrası makrofajlardan bu molekülün sentezi ve salınım mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır. Deneysel olarak prokalsitoninin endotoksin enjeksiyonundan 3-6 saat sonra yükselmeye başladığı, 24 saat derinlikmeden yüksek kaldığı gösterilmiştir. Prokalsitonin üretiminde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirli bir uyarıcı etkisi vardır. Prokalsitoninin plazmada saptanmasından önce TNF-alfa ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden prokalsitonin salınımının uyarılmasında bu

sitokinlerin rolü olabilece ini dü ündürmektedir. Endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF-alfa'dır (49).

Sepsiste prokalsitoninin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte karaci er ve akci erdeki nöroendokrin hücreler tiroid dı ı prokalsitonin üretim yerleridir. Prokalsitoninin olası siklooksijenaz enzimi inhibisyonu mekanizması üzerinden, lenfositlerde prostaglandin ve tromboksan sentezini inhibe etti i gösterilmi tir (50).

Sa lıklı eri kinlerde prokalsitoninin normal de eri <0.1 ng/ml'dir. Enfeksiyon varlı ında bu de er be kat ve üzerine çıkmaktadır. Ciddi enfeksiyonlarda ise 1000 ng/ml'nin üzerinde de erlerle kar ıla ılabilmektedir.

Prokalsitonin enfeksiyonun a ırlık derecesinin belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtının izlenmesinde yararlı bir göstergedir. A ır enfeksiyon sırasında yüksek olan prokalsitonin düzeyleri, uygun tedavi ile dü mektedir. Bossink ve ark. (51) sepsisli hastalarda yaptıkları bir çalı mada daha sonrasında kan kültür pozitifli i saptanan olgularda prokalsitoninin ate ve lökositozdan daha iyi bir tanısal gösterge oldu unu bildirmi lerdir. Al-Nawas ve ark. (52) nın çalı masında sadece SIRS'ı olan hastalarda prokalsitonin düzeyini daha dü ük, sepsisi olan hastalarda bu de erden 10 kat, septik oku olan hastalarda ise 50 kat daha yüksek bulmu lardır.

Prokalsitonin ölçümünün ciddi sepsis tanısının konulmasında ve prognozun kötü oldu unun belirlenmesinde anlamlı oldu u gösterilmi olmakla birlikte, sepsisin erken tanısındaki de eri konusundaki veriler daha azdır.

CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması sonucu daha dinamik bir seyir gözlenmesi nedeniyle prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir gösterge oldu u ileri sürülmektedir (48, 53). Bununla birlikte her iki parametrenin birlikte kullanılması prediktif de eri artıracaktır (53). Prokalsitonin ve CRP düzeylerinin kar ıla tırıldı ı 12 çalı mayı kapsayan meta-analizde, bakteriyel enfeksiyonu di er enfeksiyon dı ı sistemik inflamatuvar yanıtı ayırt etmede prokalsitoninin CRP'den daha yararlı oldu u bildirilmi tir (54). Prokalsitoninin ayrıca sepsis tanısında IL-6, IL-8 ve laktat düzeylerinden daha yararlı oldu u gösterilmi tir (49).

Neopterin interferon-alfa uyarısıyla makrofajlardan salınan bir moleküldür, ancak fonksiyonu tam olarak açıklanamamı tır. Sepsis gibi ciddi mikrobiyal enfeksiyonların tanısında plazma düzeylerindeki artı nı belirlenmesi yararlı olabilir. Ancak tanıs al de eri hakkında yeterli klinik çalı ma yoktur (55).

### **1.7.2.sTREM-1**

TREM-1 inflamatuvar yanıtın kuvvetlendirilmesinde rol oynayan, yakın zamanlarda nötrofil ve makrofajların yüzeyinde tanımlanan bir moleküldür (56). TREM gen ailesi incelendi inde insanlarda TREM-1 ve TREM-2 geni 6q21 kromozomunda, farelerde ise 17C3 kromozomunda yer alır. nsanlarda psödogen olarak bulunan TREM-3 ise farelerde fonksiyoneldir (57). Ek olarak TLT1 (TREM1-like transcript), TLT2 (TREM2-like transcript) genleri de homologdur. TREM proteinleri sadece insanlarda ve farelerde bulunmaz, domuzlarda, sı ırlarda, ineklerde ve tavuklarda da bulunur (58,59).

Yakın zamanlarda TREM aile üyelerinin sadece myeloid hücrelerle sınırlı olmadı ı gösterilmi tir. Hepatik endotelial hücrelerinden de TREM proteinleri ifade edildi i görülmü tür (60). Tüm makrofajlar TREM-1 ifade etmezler. Lenf nodu, peritoneal ve alveolar makrofajlar yüzeylerinde TREM-1 ifade ederken, intestinal makrofajlarda görülmez (61).

TREM-1 hücrede i, kısa sitoplazmik parçası ve hücrezarı içinde bir parçası olan transmembranik bir proteindir (62, 63, 64). Transmembran bölgesi lizin artıkları içerir (59). Bu bölge aspartat artıkları içeren ITAM (immünoresptör tirozin-ba ımlı aktivatör protein) reseptörü ve DAP12 (DNAX aktivatör protein) ile ili kiye girip hücre içi sinyali olu turmaktadır. Fosfolipaz-C ve ERK1/2(ekstraselüler sinyal ba ımlı kinaz) nin fosforilasyonu ile intraselüler kalsiyum artı ı ve proinflamatuvar sitokin salınımı ba lar (62). TREM-1 agonist etkili mononükleer fagosit antikorlarının uygulanması sonrasında TLR ve NLR gibi patern tanıyan reseptörlerin aktivasyonu ve sonuçta büyük miktarda sitokin ve kemokin sekresyonu görülmü tür (60, 65, 66, 67, 68). TREM-1 agonist monosit antikor uygulanması antijen sunan hücreleri, CD86(+) T hücrelerini ve MHC II yapımını artırır (66). Bu çalı malar enfeksiyon hastalıklarında do al ve adaptif immün yanıtta TREM-1'in inflamatuvar yanıtta pozitif düzenleyici bir rol oynadı ını göstermektedir (56).

Ciddi sepsis ve septik ok insanlarda morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir (69). Sepsis TLR aktivasyonu sonucu konakta birçok immunolojik mekanizmanın ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir (69, 70)

Birçok invivo çalı malarda sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlarda TREM-1' in rolü do rulanmı tır. TREM-1 bakteriyel ve fungal kaynaklı enfeksiyona ba lı inflamatuvar lezyonlarda yüksek miktarda aç ı a çıkar. Enfeksiyon d ı ı ajanların sebep oldu u lezyonlarda bulunmaz (65). TREM-1' in sinyalinin engellenmesi sonucunda inflamasyonun iddetinin azald ı ı, endotoksemili ve sepsisli fare modellerinde sa kalımı iyile tirdi i görülmü tür (65). LPS ba ımlı septik ok modellerinde agonistik TREM-1 antikolarıyla TREM-1 sinyalinin aktivasyonun 2 kat fazla mortalite ile ili kili bulunmu tur (67).

TREM-1 in çözünebilir formu yani sTREM-1, LPS uygulanan mononükleer fagositlerin kültür süzüntülerinde, LPS verilen gönüllü insanlarda ve endotoksin uygulanan fare plazmasında, septik hastaların plazmalarında, pnomonili hastaların BAL ında belirlenebilir (67, 71, 72). sTREM-1 27 kDa a ırlı ında bir moleküldür. Yapılan çalı malarda sTREM-1 bakteriyel ve fungal pnomonili, sepsisli hastalarda önemli bir tanısal belirteç ve prediktördür (67).

Sepsis ile enfeksiyon d ı ı ciddi sistemik inflamasyonu ayırdetmede sTREM-1 düzeylerinin ölçümü faydalıdır. Plazma sTREM-1 taban seviyeleri sepsisli hastalarda SIRS grubu hastalardan daha yüksektir ve SIRS-sepsis ayırımında çok yararlı bir parametre olarak görünmektedir. Enfekte olmayan ki ilerde ortalama sTREM-1 seviyeleri 0-144 pg/ml iken sepsisli hastalarda ortalama 149 pg/ml (30-428 pg/ml) dir (100).

sTREM-1 tanısal de eri birçok çalı mada, pnömoni gibi lokalize enfeksiyon alanlarında de erlendirilmi tir. Toplum kökenli pnomoni ve ventilatör ili kili pnomonileri olan hastaların alınan BAL sıvılarında bakılan sTREM-1 de erleri anlamlı olarak yüksek bulunmu tur. Ayrıca pnomoni, tüberküloz ve intersitisyel akci er hastalıkları kar ıla tırıldı ında, pnomonide anlamlı bir ekilde yüksek oldu u gösterilmi tir (67, 71). Bundan dolayı sTREM-1 enfeksiyonun güvenli bir göstergesi olarak görülmekte, özellikle sepsiste plazmada, pnomonide BAL sıvısında anlamlı olarak artmaktadır (71).

TREM-1 in aksine TREM-2 periferik kan monositlerinden ifade edilmez. Olgunla mamı dendritik hücrelerde, periton ve hava yoluna giden yani acemi makrofajlarda kemik ili i kökenli makrofajlarda ve mikroglialarda ifade edilir (73, 74, 75). Kemik ili i kökenli suskun TREM-2 bulunduran makrofajların snRNA (küçük nükleer RNA) kullanılarak uyarılması TNF sekresyonunun artması sonucu TLR2/6 ligandının ve TLR ligandının CpG bölgesinin aktive olur (76). TREM-2 makrofajlarda sitokin sentez düzenlenmesinde negatif yönde etkilidir. Yapılan invitro çalı malarda da TREM-2 nin inflamatuvar yanıtta negatif düzenleyici olduğu do rulanmıştır (75). Fakat bakteriyel enfeksiyonlarda TREM-2 nin rolünü gösteren invivo bir çalı ma yoktur.

TREM-1 ve TREM-2 mononükleer fagosit biyolojisi ve do al ba ık yanıtta ba rolü oynamaktadır. Bununla birlikte, ligandlarının anlaşılması yapıları bu reseptörlerin tam olarak anlaşılmasını sınırlamaktadır. Do al ba ıklıktaki TREM-1 ve TREM-2 nin ayrı rolleri farklı doku makrofajlarında bu reseptörlerin farklı proteinleri ile ilişkili olabilir. TREM-2 mikroglialarda bulunurken, TREM-1 esas olarak alveolar makrofajlarda ifade edilir. Doku makrofajları yapısal olarak heterojenite göstermektedir (77). Örneğin mikroglia hücreleri nöroendokrin hemeostazda ve beyindeki nöronların koruma gibi çe itli inflamatuvar sinyallerde rol oynarken alveolar makrofajlar hava yolu savunmasında önemli rol oynar (77). Vücutta bulunan farklı tipteki makrofajların farklı tipteki TREM üretmeleri, do al ba ıklıkta, bir yandan enfeksiyona karşı savunma yapmak diğer yandan a ırı doku hasarını önlemek olabilir.

## **1.8. PROGNOZ**

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen mortalite hala yüksektir. De i ik çalı malarda ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir (26,30). Bu çalı malarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalı ma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50, gram pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30 ve anaerob sepsislerde ise ölüm oranı %15-30'dur (28, 29, 31, 38, 39, 78). Prognozu etkileyen faktörler Tablo.6 de görülmektedir. Yapılan çalı malarda sepsis evreleri ile ilgili mortalite oranları SIRS ta %6-27, sepsiste %10-36, ağır sepsiste %18-52

ve septik okta %46-82 arasında verilmektedir (34). Etkenlere göre de ölüm oranları farklılık göstermektedir. En yüksek ölüm oranı *P. aeruginosa* sepsislerinde bildirilmektedir (38)

#### **Tablo 6. Sepsiste prognozu etkileyen faktörler**

1. Altta yatan hastalık (Nötropeni, Hipogammaglobulinemi, Diabet, Alkolizm, Böbrek yetmezli i, Solunum yetmezli i
2. Tedavi ba ladı nda enfeksiyona ba lı komplikasyonların geli mi olması ( ok, anüri )
3. Bakteriyeminin iddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
4. Enfeksiyon kayna ı
5. Enfeksiyonun geli ti i yer (nozokomiyal)
6. Hastanın yattığı servis (yo un bakım ünitesi)
7. Antibiyotik tedavisinin uygunlu u
8. Tedavinin ba lanmasına kadar geçen zaman
9. leri ya

### **1.9. TEDAV**

Tedavi ba arısı klinik ve etiyolojik tanının do ru ve erken konulmasına, destekleyici ve uygun tedavinin erken ba lanmasına, altta yatan hastalı ın ortadan kaldırılması veya düzeltilmesine ba lıdır. Sepsis tedavisini u ba lıklar altında toplayabiliriz:

1. Destek tedavisi
  - a. Solunum deste i
  - b. Hemodinamik destek ve ok tedavisi
  - c. D K (yaygın damariçi pıhtıla ma) tedavisi
2. Enfeksiyon oda ının kaldırılması
3. Altta yatan hastalı ın tedavisi
4. Antimikrobiyal tedavi
5. Di er tedavi giri imleri

#### **1.9.1. Destek Tedavisi**

Sepsiste destek tedavisi antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir. Hastalarda mutlaka hava yolu açık tutulmalı, idrar çıkarımını takip etmek için bir üriner kateter ve parenteral tedavi içinde damar içi kateter

yerle tirilmelidir. A ır sepsis ve septik oktaki hastalarda hemodinamik de i iklikleri takip etmek amacıyla arteriyel kateter, santral venöz kateter veya pulmoner arter kateteri konulması gibi invaziv teknikler uygulanabilir. Bu hastalarda sürekli elektrokardiyografik ve arteriyel oksijenizasyon monitorizasyonu yapılmalıdır. Hastaların destek tedavisi arteryel basınç, kalp atımı, idrar çıkı ı, deri perfüzyonu, uur durumu ve doku perfüzyonu için kan laktat konsantrasyonu ve miks venöz oksijen saturasyonuna göre ayarlanmalıdır (33).

Septik ok tedavisinde ana hedef kan volümünün düzeltilmesi, yeterli doku perfüzyonunun ve dokuların oksijen ihtiyacının sa lanmasıdır. Bu amaçla ilk yapılması gereken yeterli sıvı tedavisidir. Hastaların yarısında hipotansiyon sadece sıvı deste iyle düzelebilir ve hemodinamik stabilite sa lanır. Sıvı tedavisinde kolloid solüsyonlar (plazma protein fraksiyonu, albumin, jelatinler, dekstran) veya kristaloid solüsyonlar (%0.9 NaCl ve, Ringer laktat) kullanılabilir (33). Sıvı tedavisi ile mayi açığı kapatılan ve "pulmoner wedge" 15-18 mmHg olmasına ra men hala hipotansif olan hastalarda vazoaaktif ilaç verilmesi gerekir. Vazoaaktif ilaç ihtiyacı olan hastalarda ilk önerilen ilaç dopamindir. E er istenilen etki sa lanamaz ise norepinefrin verilmesi önerilmektedir. Dopamin dü ük dozlarda (<5 mg/kg/dk) renal damarlarda vazodilatasyona neden olur ve böbrek kan akımını artırır. Katekolaminlere cevap vermeyen hastalarda steroid tedavisinin eklenmesi fayda sa layabilir (32).

Sıvı tedavisi sonrası ortalama arteriyel kan basıncı normal olan ancak kardiyak debisi ve/veya miks venöz oksijen saturasyonu dü ük olan hastalarda dobutamin kullanımı kalp debisini artırmada faydalıdır. Vazopressin düzeyleri ok döneminde ba langıçta yükselir, daha sonra uzun süreli hipotansiyonla dü er. Katekolaminlere dirençli septik okta hipotansiyon sürekli dü ük doz arjinin vazopressin (AVP) infüzyonu (0.01-0.04 Ünite/dk) ile düzeltilebilir. Kalp yetmezli i geli en vakalarda dijital verilebilir. Diüretikler septik okun oligürük ve anürük döneminde kullanılabilir (32,79).

Septik okta oksijen tüketimi arttı ndan hastalara oksijen deste i yapılmalıdır. Miks venöz oksijen saturasyonu (SvO2) doku oksijenizasyonunu ve sistemik perfüzyonu gösterir ve %70 in üzerinde tutulmalıdır. Septik

oktaki hastalarda yeterli sıvı tedavisi ve vazopressör ilaçların kullanılması ile laktik asidoz genellikle düzelir. Tedaviye cevap alınamayan ve pH < 7.2 olan vakalarda bikarbonat infüzyonu yapılır (32,79).

Anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu veya tam kan verilebilir. Hastalarda hematokrit de erinin %30-35' den (Hb 8-10 mg/dL) daha a a ı olmaması arzu edilir. Taze donmu plazma laboratuvar anormallikleri olan hastalarda aktif kanama veya cerrahi veya invaziv giri im öncesi kullanım ve varfarinin etkisinin hızla çevrilmesi gereken durumlarda önerilmektedir. Trombosit transfüzyonu e er trombosit sayısı 5.000/mm<sup>3</sup> ise kanama olmasa da, kanama riski olan durumlarda trombosit sayısı 5.000-30.000 / mm<sup>3</sup> ise ve cerrahi veya invaziv giri imlerde 50.000 mm<sup>3</sup> düzeyini sa lamak için önerilir. D K' in laboratuvar bulgusu olan hastalarda heparin tedavisine hemen ba lanır. D K' e ba lı kanama geli en hastalarda ise heparin verilmez, yerine koyma tedavisi yapılır. Bu amaçla taze kan, trombosit süspansiyonu, taze plazma, kreosipitat verilebilir (32, 80).

Septik oktaki hastalarda relatif adrenal yetmezlik sık rastlanan bir bulgu olmasından dolayı yeterli sıvı tedavisine ra men vazopressör ihtiyacı olan septik oktaki hastaların tedavisinde dü ük doz steroid (200-300 mg/gün hidrokortizon) kullanımı önerilmektedir (25,81)

Aktive protein C kullanımı, bir veya daha fazla organ yetmezli i olan ve/veya APACHE II skoru 25 in üzerinde olan a ır sepsis hastalarına önerilmektedir. Aktive protein C nin a ır sepsisteki hastalarda mortaliteyi azalttı ı gösterilmi tir En önemli yan etkisi kanama olan bu ilaç a ır karaci er hastalı ı, trombosit sayısı <30.000/mm<sup>3</sup>, INR>3, yakın zamanda kanama (hemorajik inme dahil), bilinen kanama diyatezi veya yakın zamanda cerrahi öyküsünde kullanılmamalıdır. Menenjitli hastalarda intrakraniyal hemoraji riski yüksek oldu u için kullanımı önerilmemektedir (84).

Sepsiste hastalarının beslenme durumunun erken planlanması önemlidir. Oral beslenme için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, enteral beslenme hemen ba lanır. Enteral beslenme, ba ırsak mukozasını iskemik hasardan korumaya yardım eder ve ba ırsaklarda bakteriyel translokasyonu azaltır. Enteral beslenme için bir sakınca varsa hasta parenteral beslenir. Total parenteral beslenmede, kateter enfeksiyonunun sık görüldü ünü unutmamak gerekir. Sepsisteki hastalarda sık aralıklarla kan ekeri takibi



gerekir. nsülin tedavisi ile kan ekerinin <150 mg//dL olması önerilmektedir. Gastrointestinal kanama ve derin ven trombozu geli imine yönelik profilaksi uygulanmalıdır. Dekübit ülser geli imi açısından dikkatli olunmalıdır (32, 85, 86).

### **1.9.2.Antimikrobiyal Tedavi**

Sepsis tedavisinin esasını antimikrobiyal tedavi olmaktadır. Klinik tanının erken konulması ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin hemen başlanması, predispozan faktörlerin düzeltilmesi, tedavinin başarısı için gereklidir. İyi planlanmış çalışmalarda bile kültür pozitiflik oranı %70'e kadar çıkmaktadır. Uygun antibiyotik seçiminde primer enfeksiyon oda ı, epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalık, enfeksiyonun hastane veya toplumda kazanılmış olması, sık izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumları göz önünde bulundurulur. Seçilen antibiyotik bakterisidal etkili olmalı ve damar yolundan verilmelidir (32, 37, 87).

Başlangıç antibiyotik tedavisinde genellikle uygun iki antibiyoti in kombinasyonu konusunda fikir birliği vardır. Bu kombinasyondan amaç hem gram negatif, hem gram pozitif enfeksiyonları içine alacak geniş spektrum elde etmek, polimikrobiyal enfeksiyona etkili olmak, direnç gelişimini önlemek ve sinerjistik etki elde etmektir. Toplumda gelişen ve nozokomiyal sepsislerde, primer enfeksiyon yerine göre muhtemel etkenler ve önerilen ampirik antibiyotik tedavisi Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmiştir. Bir beta-laktam antibiyotik ile bir aminoglikozid kombinasyonu başlangıç tedavisi için tercih edilen kombinasyondur. Yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotikler; karbapenemler (imipenem, meropenem), betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri (sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, tazobaktam-piperasilin), bazı kinolanlar (siprofloksasin, levofloksasin) tek kullanılabilir. Bu antibiyotikler özellikle nozokomiyal sepsislerde önerilmektedir. Etken izole edilen olgularda, antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiklere göre yeniden düzenlenir (33). Metisilin direçli *S. aureus* (MRSA) ve Metisilin direçli koğülaz negatif stafilokok (MRKNS) sepsislerinde tedavi seçeneklerini glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), linezolid ve kinopristin/dalfopristin olmaktadır (32, 88). Dirençli *S. epidermidis* enfeksiyonlarda tedaviye rifampisin de eklenebilir (33). Enterokok

bakteriyemilerinde penisilin veya ampisilin ile beraber bir aminoglikozid kombine verilmelidir. Penisiline dirençli veya alerjisi olanlarda vankomisin kullanılır. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarında linezolid, kinopristin/dalfopristin kullanılmalıdır (32, 90, 91).

Anaerop sepsislerde en sık izole edilen bakteri *Bacteroides fragilis* tir. Primer enfeksiyon oda ı genellikle gastrointestinal kanal, genital kanal ve solunum sistemidir (94). Beta laktam antibiyotiklerin, betalaktamaz inhibitörleri ile kombinasyonu (ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat- piperasilin-tazobaktam gibi) anaerop enfeksiyonlarda kullanım kolaylı ı getirilmi tir. ntra abdominal veya intrapelvik kaynaklı sepsisler, genellikle anaerop ve aerop bakterilerin beraber sorumlu oldukları polimikrobiyal sepsislerdir. Bu tür enfeksiyonlarda bir aminoglikozid ile beraber klindamisin veya bir aminoglikozid, benzilpenisilin ve bir nitroimidazol kombinasyonu verilebilir. Aerop ve anaeroplara etkili ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat, sefoksitin, imipenem-silastatin antibiyotiklerden biri de tek ba ına verilebilir (32, 93, 95).

Fungal mikroorganizmalara ba lı enfeksiyonların insidansı yıllar içerisinde artı göstermektedir. Kandidemi tedavisinde e er direnç dü ünülmüyorsa, ilk olarak flukonazol tercih edilmelidir. Dirençli kandida enfeksiyonlarında vorikonazol, kaspofungin veya amfoterisin-B tedavide kullanılmalıdır. Kandida dı ı mantar enfeksiyonlarında ise amfoterisin-B tedavide kullanılır (32).

Sepsiste kesin bir tedavi süresi vermek mümkün de ildir. Genellikle 7-10 günlük bir antimikrobiyal tedavi yeterli olmaktadır. Tedaviyi kesmek için hastanın ate inin dü mesi, lökosit sayısının normal sınırlara inmesi, semptomların düzelmesi, bakterinin eradike edilmesi gibi kriterler göz önünde bulundurulur (32, 87). Stafilokok sepsislerinin tedavi süresi konusunda kesin görü birli i yoktur. Organ tutulumu ve apse olu umu gözlenen vakalarda, tedavi süresi üç haftadan fazla olmalıdır. Organ tutulumu ve apse gözlenmeyen vakalarda ise 10-14 gün olmalıdır. (32,86-88).

**Tablo 7. Toplumda geli en sepsislerde enfeksiyon yeri, muhtemel patojenler ve önerilen ampirik antibiyotik tedavisi.**

Yer		
Genitoüriner sistem	<i>E. coli</i> , enterokok	3. ku ak sefalosporin/ kinolon/ geni spektrumlu penisilinler ± aminoglikozid/ aztreonam
Mesane / böbrekler		
Prostat	<i>E. coli</i> , enterokok	Kinolon/ betalaktam-betalaktamaz inh.
Pelvis	Enterik bakteriler <i>B. fragilis</i> <i>S. aureus</i>	Metranidazol/ klindamisin + Aminoglikozid/aztreonam/kinolon/sefepim Veya betalaktam-betalaktamaz inh.
Intraabdominal		
Safra yolları	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>B. fragilis</i>	Metranidazol/ klindamisin + Aminoglikozid/aztreonam/kinolon veya Metranidazol/ klindamisin + 3.ku ak sefalosporin
Solunum yolları	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S.aureus</i> <i>Klebsiella</i> spp.	2. veya 3. Ku ak sefalosporin ± aminoglikozid
Selülit	<i>S. aureus</i> A grubu streptokok	Antistafilokokal penisilin/1.ku ak sefalosporin ± aminoglikozid
Kemik ve eklem	<i>S. aureus</i> A grubu streptokok	Antistafilokokal penisilin/1.ku ak sefalosporin ± aminoglikozid

**Tablo 8. Nozokomiyal sepsislerde primer enfeksiyon yerine göre önerilen ampirik antibiyotik tedavisi**

<b>Enfeksiyon yeri ve muhtemel etkenler</b>	<b>Önerilen antibiyotik tedavisi</b>
<b>Nozokomiyal pnömöni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>P. auroginosa</i></li> <li>▪ <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>▪ <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>▪ <i>Acinetobacter</i> spp.</li> <li>▪ <i>Serratia marcescens</i></li> </ul>	Antipsödomanal betalaktam + AG/ AZT  Tek antibiyotik? Karbapenemler Kinolonlar
<b>Intraabdominal, pelvik ve safra yolları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>E. coli</i></li> <li>▪ <i>Klebsiella</i> spp.</li> <li>▪ <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>▪ <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>▪ <i>B. Fragilis</i></li> </ul>	Metranidazol/ klindamisin + AG/ AZT/ kinolon/ 3. Ku ak sefalosporin/ sefepim Tek antibiyotik? Karbapenemler
<b>Genitoüriner sistem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Barsak bakterileri</li> <li>▪ <i>P. auroginosa</i></li> <li>▪ <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>▪ Stafilokoklar</li> </ul>	Betalaktam-betalaktamaz inhibitörü ± AG/ kinolon/ AZT
<b>Damar içi kateter</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>S. aureus</i></li> <li>▪ <i>S. epidermidis</i></li> <li>▪ <i>Klebsiella</i> spp.</li> <li>▪ <i>Enterobacter</i> spp.</li> </ul>	Vankomisin ± AG/ kinolon/ AZT
<b>Damar grefti veya anıtı</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>S. aureus</i></li> <li>▪ Koagülaz negatif stafilokoklar</li> </ul>	Antistafilokokal penisilin/ vankomisin/ teikoplanin
<b>İntravasküler enfeksiyon mayi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>▪ <i>Serratia marcescens</i></li> <li>▪ <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>▪ <i>P. auroginosa</i></li> <li>▪ <i>Citrobacter</i> spp.</li> <li>▪ <i>S. maltophilia</i></li> </ul>	3.Ku ak sefalosporin ± AG/ AZT
<b>Deri ve yumuşak doku</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Yanık               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>P. auroginosa</i></li> <li>b) <i>S. aureus</i></li> </ol> </li> <li>2) Bası yarası               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>P. auroginosa</i></li> <li>b) Barsak bakterileri</li> <li>c) Anaeroblar</li> </ol> </li> </ol>	Antipsödomanal betalaktam + AG  AG/ kinolon/ AZT + Metranidazol/ klindamisin

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

**Ara tırmanın yeri ve yılı:** Prospektif olarak planlanan bu ara tırma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Ara tırma ve Uygulama Hastanesinde, Haziran 2008 - A ustos 2009 tarihleri arasında yapılmı tır.

**Ara tırma tipi:** Çalı ma olgu kontrol tipinde bir ara tırmadır.

**Ara tırma grubu:** Prospektif olarak planlanan bu çalı maya Haziran 2008 - A ustos 2009 tarihleri arasında CBÜ hastanesinde yatarak tedavi gören 18-80 ya arası ve en az iki tane SIRS kriteri bulunan hastalar ile en az iki tane SIRS kriteri ve kan kültüründe üreme olan sepsis hastaları dahil edilmi tir (Tablo 9) (16).

**Tablo 9. SIRS kriterleri**

SIRS kriterleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vücut ısı &gt;38°C veya &lt;36°C</li><li>• Nabız &gt; 90/dakika</li><li>• Solunum sayısı &gt;20/dk veya PaCO<sub>2</sub> &lt;32 mmHg</li><li>• Lökosit &gt;12.000/mm<sup>3</sup> veya &lt;4000/mm<sup>3</sup>, veya &gt; %10 immatür nötrofil.</li></ul>

18 ya altı ve 80 ya üstü, immünyetmezlik, malignite, organ transplantasyonu, günde 1 mg/kg üzerinde kortikosteroid kullanımı çalı manın dı lama kriterleri olarak belirlenmi tir.

Çalı maya alınma kriterlerini sa layan 41'i SIRS ve 33'ü sepsis hastası olmak üzere toplam 74 hasta ara tırmaya alınmı tır.

**Veri toplama:** Çalı maya alınan hastaların demografik verileri (cinsiyet, ya ), klinik verileri (yatı ve çıkı tarihi, klinik tanı, yattı ı klinik, e lik eden hastalıklar, operasyon bilgileri, antibiyotik kullanım bilgileri, sepsis oda ı, sepsis kayna ı, SOFA skorları) ve laboratuvar verileri (kan ve di er klinik örneklerin kültür sonuçları, prokalsitonin ve sTREM-1 de erleri) izlem formuna kaydedilmi tir. Ara tırmanın verileri SIRS olguları ve sepsis olguları için aynı bilgi formu kullanılarak toplanmı tır.

**Klinik De erlendirme:** Çalı ma grubundaki hastalar düzenli aralıklarla ziyaret yapılarak klinik açıdan de erlendirilmi tir. Hastaların klinik olarak takibinde SOFA skollama sistemi (Tablo 10) kullanılmı tır (5,16)

**Tablo 10. SOFA Skorlama Sistemi**

	1**	2	3	4
<b>Solunum PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> mmHg</b>	≤400; MV var/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
<b>Kardiyovasküler Hipotansiyon</b>	OAB<70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin> 5 veya adrenalin ≤ 0.1 veya noradrenalin≤ 0.1*	<b>Dopamin ≥ 15 veya adrenalin &gt;0.1 veya noradrenalin &gt;0.1*</b>
<b>Karaci er Bilirubin mg/dL</b>	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
<b>Koagülasyon Trombosit 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>Böbrek Kreatinin mg/dL veya idrar debisi</b>	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 idrar debisi ≤ 500mL/gün	>5 idrar debisi ≤ 200mL/gün
<b>Nörolojik GKS</b>	13-14	10-12	6-9	<6

\* Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmi olmalı

\*\* Bu sınırın ötesindeki de erler 0 puan alır

### **Laboratuar ncelemeleri:**

Rutin kan incelemeleri: Hastaların tanısı ve takibinde gerekli olan (SIRS kriterleri ve SOFA skoru) hematolojik ve biyokimyasal incelemeler açısından hemogram, koagülasyon testleri, karaci er ve böbrek fonksiyon testleri ile kan gazı analizleri yapılmı tır.

Mikrobiyolojik incelemeler: Hastalardan kan ve enfeksiyon oda nı saptamaya yönelik olarak alınan di er klinik örnekler CBÜ Bakteriyoloji laboratuvarında incelenmi , soyutlanan mikroorganizmaların tanımlanmasında ve antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılmı tır (51,55).

mmünolojik göstergeler: Prokalsitonin ve sTREM-1 düzeylerine bakılmak üzere SIRS hastalarından 0. ve 3. günde, sepsis hastalarından ise çalı lıan immünolojik göstergelerin prognostik de erini belirleyebilmek için 0. ve 3. günlere ek olarak 4., 7., 14., 20. günlerde kan örnekleri alınmı , serumları ayrılarak -80°C'de saklanmı tır. Plazma prokalsitonin konsantrasyonları ELFA (Enzym-Linked Fluorecent Assay) yöntemi kullanılarak VIDAS B.R.A.H.M.S PCT (Lyon, FRANSA) kitiyle çalı ılmı tır (CV: 0.22 ng/ml düzeyinde %4.41, interassay CV: %7.04, intraassay: %11.40). sTREM-1 düzeyleri ise EL SA yöntemi kullanılarak R&D Systems Human TREM-1 EL SA Kiti (Mineapolis, USA) ile CBÜ Biyokimya Laboratuvarında çalı ılmı tır

(CV inter assay 439 pg/ml düzeyinde %7,4 intra assay Cv de eri 410 pg/ml düzeyinde %5,2 dir).

**statistiksel Analiz:** Ara tırmanın analizleri SPSS for Windows 11.0 istatistik programında de erlendirilmi tir. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal de i kenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum de erleri ile, nominal de i kenler için ise yüzde de erlerle tanımlanmı tır.

Sepsis ve SIRS ayırıcı tanısında prokalsitonin ve sTREM-1'in yerini de erlendirmede Students-t testi ve Mann Whitney u testi kullanılmı , duyarlılık ve özgüllükleri ROC analizi yapılarak hesaplanmı tır.

Sepsis olgularında mortalite olan ve olmayan olguların ayırımında yani prognozun de erlendirilmesinde SOFA, sTREM-1, prokalsitonin de erleri Mann Whitney u analizi yapılarak kar ıla tırılmı , her bir de i kenin izlem sırasındaki de i imlerini belirleyebilmek için tekrarlanmı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures multivariates variance analysis) yapılmı tır. SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1'in mortalite tahminindeki duyarlılık ve özgüllükleri ROC analizi yapılarak hesaplanmı tır. Bunların yanı sıra SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1 arasındaki ili ki pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak de erlendirilmi tir.

## V. BULGULAR

**Ara tırma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri:** Çalı maya alınan 33'ü sepsis, 41'i SIRS olan hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 11'de özetlenmiştir. Sepsis ve SIRS olguları arasında ya , geldi i yer, yattığı klinik, antibiyotik kullanım öyküsü ve altta yatan hastalık (karaci er yetmezli i, böbrek yetmezli i, diyabet, kronik akci er hastalı ı, kalp damar hastalı ı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oldu u gözlenmiştir (p<0.05).

**Tablo 11. Olguların demografik ve klinik verileri.**

	Sepsis N (%)	SIRS N (%)	P de eri
Ya (ORT ± SS)	58.1 ± 18.1	44 ± 17.53	0,001*
Cinsiyet			
Erkek	17 (51.5)	27 (65.9)	0,2**
Kadın	16 (48.5)	14 (34.1)	
Toplam	33 (100.0)	41 (100.0)	
Geldi i yer			
Ev	16 (48.5)	38 (92.7)	0.001**
Ba ka klinik	17 (51.5)	3 (7.3)	
Toplam	33 (100.0)	41(100.0)	
Operasyon öyküsü			
Var	9 (27.3)	9 (22)	0.5**
Yok	24 (72.7)	32 (78)	
Toplam	33 (100.0)	41(100.0)	
Di er giri imler			
Var	0 (% 0)	4 (9.8)	0.1***
Yok	33 (%100)	37 (90.2)	
Toplam	33 (100.0)	41(100.0)	
Yattığı klinik			
Yo un bakım	23 (69.7)	16 (39)	P=0.02**
Servis dahiliye	7 (21.2)	13 (31.7)	
Servis cerrahi	3 (9.1)	12 (29.3)	
Toplam	33 (100.0)	41(100.0)	
Önceden Ab kullanımı			
Var	12 (36.4)	2 (4.9)	0.001**
Yok	21 (63.6)	39 (95.1)	
Toplam	33 (100.0)	41(100.0)	
Altta yatan hastalık			
Karaci er yetmezli i	5 (15.2)	0	P=0.015***
Böbrek yetmezli i	12 (36.4)	3 (7.3)	P=0.002**
Nörolojik bozukluk	13 (39.4)	8 (19.5)	P=0.059**
DM	10 (30.3)	4 (9.8)	P=0.025**
Kr. Akci er hastalı ı	5 (15.2)	0	P=0.015***
Kalp damar hastalı ı	8 (24.2)	2 (4.8)	P=0.020***

\* Student's t testi, \*\* Ki kare testi, \*\*\* Fisher'in kesin testi



SIRS ve sepsis nedenleri Tablo12'de görülmektedir.

**Tablo 12. SIRS ve sepsis nedenleri.**

SIRS nedenleri	N (%)	Tanımlar
Solunum sistemi kaynaklı	2 (4.87)	Pulmoner emboli(1), Akci er ödemi (1)
Yanık	3 (7.31)	
G S kaynaklı	6 (14.63)	G S kanama (2), pankreatit (3), subileus(1)
Nörolojik sistem kaynaklı	8 (19.51)	SVO (5), SAK(3)
Üroloji kaynaklı	<b>3 (7.31)</b>	TUR sonrası (3)
Travma	<b>16(39.02)</b>	
Nedeni bilinmeyen	3 (7.31)	
Sepsis nedenleri		
Solunum sistemi	<b>13</b>	Pnömoni (13)
Deri yumu ak doku	<b>(39.39)</b>	Diyabetik ayak (2), sellülit (1)
G S	<b>3 (9.09)</b>	Sekonder peritonit(4), nekrotizan
Üriner sistem	8 (24.24)	pankreatit(4)
Nörolojik sistem	7 (21.21)	Pyelonefrit (7)
Nedeni bilinmeyen ate	1 (3.03)	Menenjit (1)
	1 (3.03)	Bakteriyemi (1)

Sepsis grubundaki hastaların sepsis kayna ı incelendi inde %84.8'inin (n=28) nozokomiyal, %15.2'sinin (n=5) ise toplum kaynaklı oldu u görülmü tür.

Sepsis grubunda üreyen mikroorganizmalar incelendi inde, 20 (%60,6) hastada gram (-) bakteri üremesi, 7 hastada gram (+) bakteri üremesi, 6 hastada ise polimikrobiyal üreme görülmü tür (Tablo 13).

**Tablo 13. Üreyen mikroorganizmalar.**

Grup	Üreyen mikroorganizma (N)	n (%)
Gram negatif	<i>E.coli</i> (11) <i>Acinetobacter</i> spp.(6) <i>Pseudomonas</i> spp. (1) <i>Klebsiella</i> spp. (2)	20 (60.6)
Gram pozitif	<i>S. aureus</i> (2) Koagülaz negatif stafilokoklar (2) <i>Enterococcus</i> spp. (2) <i>S.pneumoniae</i> (1)	7 (21.2)
Maya	<i>Candida</i> spp. (3)	
Di er	Polimikrobiyal	6 (18.2)

**Sepsis ve SIRS hastalarının ayırımında SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1'in tanısalları:** Hastaların takip edilen günlerdeki SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1 de erleri tabloda verilmiştir. Sepsis ve SIRS hastalarından aynı günlerde (0. ve 3.) de erlendirilen SOFA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.001$ , Mann Whitney u testi). Prokalsitonin ve sTREM1 taban seviyelerinin sepsis hastalarında daha yüksek olarak görülmüştür. Her iki grup arasında ortalama prokalsitonin ve sTREM-1 de erleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.001$  Student's t test) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hastaların SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1 de erleri.**

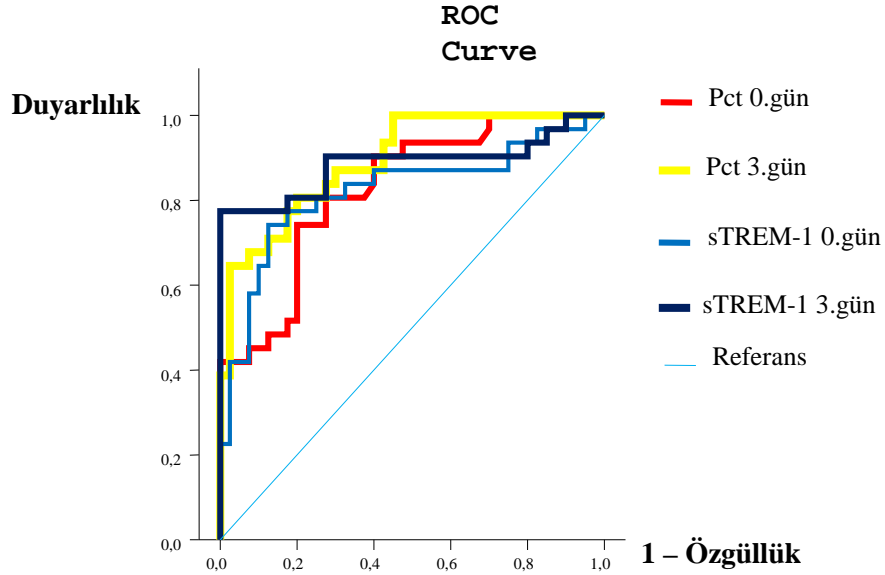
	Sepsis		SIRS		P de eri
	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	
SOFA (0. gün)	6 (0-16)	7,12 ±3,95	1 (0-9)	1,73 ±2,23	0,001*
SOFA (3. gün)	7 (0-16)	7,67 ±4,67	0 (0-10)	1,07 ±2,33	0,001*
PCT(ng/ml) (0. Gün)	7.31 (0.16-201)	34,37 ±51,79	0.41 (<0.05-18.93)	2,65 ±4,94	0.001**
PCT(ng/ml) (3. gün)	10.55 (0.28-201)	37,13 ±55,42	0.21 (0.4-17.39)	1,20 ±2,92	0.001**
sTREM-1(pg/ml) (0. Gün)	268.41(43.5-1317.7)	398,96 ±308,37	154.43 (9.91-519.8)	162,12 ±86,36	0.001**
sTREM-1(pg/ml) (3. Gün)	307.23 (53,68-1442.88)	417,60 ±332,17	118.81(3.88-221.6)	118,61 ±52,30	0.001**

\* Mann whitney U, \*\*Student's t test

Sepsis ve SIRS olgularının ayırımında prokalsitonin ve sTREM-1'in duyarlılık ve özgüllükleri ROC analizi yapılarak hesaplanmıştır. Hastaların 0. ve 3. gün prokalsitonin ve sTREM-1 kesme de eri sonuçlarının de erlendirildiği ROC e risi ekil 1'de, kesme de erleri ise Tablo 15'de görülmektedir. Prokalsitonin ve sTREM-1'in duyarlılık ve özgüllükleri de erlendirilirken, 0. günde kesme de eri prokalsitonin için 1.63 ng/ml, sTREM-1 için 199.72 pg/ml, 3. günde kesme de eri prokalsitonin için 1,26 ng/ml sTREM-1 için 159,52 pg/ml alınmıştır.

**Tablo 15. Prokalsitonin ve sTREM-1 düzeylerinin farklı kesme de erleri için duyarlılık ve özgüllükleri.**

	Kesme de eri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
PCT			
0.gün	1,63 ng/ml	81,8	73,2
3.gün	1,26 ng/ml	80,6	80,0
sTREM-1			
0.gün	199,72 pg/ml	81,8	73,2
3.gün	159,52 pg/ml	80,6	82,5



**ekil 1-** 0. ve 3.gün sepsis/SIRS ayrımı ROC e risi

**SOFA, Prokalsitonin ve s-TREM-1 Arasındaki İlişkiler:** Bu değişkenlerin hem sepsis hem de SIRS olgularında ( toplam 74 hasta) birbirleriyle olan ilişkileri Pearson korelasyon testi ile araştırılmıştır, korelasyon katsayıları Tablo 16' da belirtilmiştir.

**Tablo 16. SOFA, prokalsitonin ve sTREM-1'in arasındaki korelasyon katsayıları\***

	Değişkenler	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
0. gün	<b>SOFA- PCT</b>	<b>0,514</b>	<b>p&lt;0,01</b>
	<b>SOFA- sTREM-1</b>	<b>0,500</b>	
	<b>PCT- sTREM-1</b>	<b>0,514</b>	
3. gün	<b>SOFA- PCT</b>	<b>0,602</b>	<b>p&lt;0.01</b>
	<b>SOFA- sTREM-1</b>	<b>0,570</b>	
	<b>PCT- sTREM-1</b>	<b>0,514</b>	
4. gün	<b>SOFA- PCT</b>	<b>0,429</b>	<b>p&lt;0.05</b>
	<b>SOFA- sTREM-1</b>	<b>0,558</b>	<b>p&lt;0.01</b>
	<b>PCT- sTREM-1</b>	0,295	p>0.05
7. gün	<b>SOFA- PCT</b>	<b>0,559</b>	<b>p&lt;0.01</b>
	<b>SOFA- sTREM-1</b>	<b>0,573</b>	
	<b>PCT- sTREM-1</b>	<b>0,836</b>	
14. gün	<b>SOFA- PCT</b>	<b>0,587</b>	<b>p&lt;0.05</b>
	<b>SOFA- sTREM-1</b>	<b>0,658</b>	<b>p&lt;0.05</b>
	<b>PCT- sTREM-1</b>	0,294	p>0.05

\*Pearson korelasyon testi. istatistiksel olarak anlamlı korelasyon katsayıları koyu karakterlerle gösterilmiştir :0 (0,3) ili ki yok, 0- (-0,3) ili ki yok ; 0,3 (0,5) zayıf ili ki, -0,3 -0,5 ters yönde zayıf ili ki ; 0,5 (0,7) orta düzeyde ili ki ; 0,7 (1) güçlü düzeyde ili ki

Göstergelerin birbirleriyle korelasyonu Pearson korelasyon testi ile araştırılmıştır. Bu verilere göre SOFA skoru ile prokalsitonin ve sTREM-1 arasındaki korelasyon tüm günlerde orta düzeyde saptanırken, prokalsitonin ve sTREM-1'in arasındaki korelasyon erken dönemde orta derecede, geç dönemde ise zayıf olarak bulunmuştur.

### **Sepsisli Hastalarda SOFA, Prokalsitonin ve sTREM-1'in Prognostik**

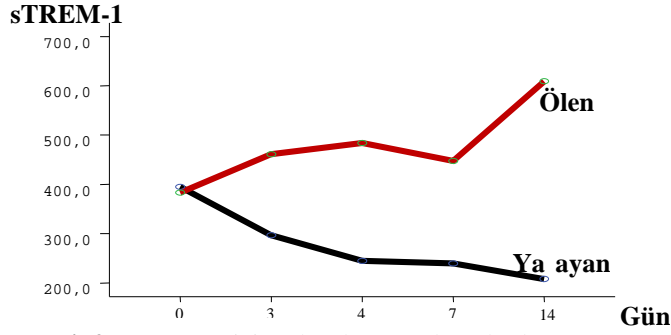
**De eri:** Sepsisli hastalarda SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1'in prognostik de erini belirlemek için izlem sırasında ya ayan ve ölen olguların 0., 3., 4., 7., 14. günlerdeki de erleri Mann Whitney U analizi yapılarak karşılaştırılmıştır (Tablo17). 14. günden sonra ölen olgu olmadığı için 21. gün verileri de erlendirmeye alınmamıştır. Ya ayan sepsisli hastalarda SOFA skorları, prokalsitonin ve sTREM-1 de erleri azalırken, ölen hastalarda artı dikkati çekmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık SOFA skorları için tüm ölçümlerde, prokalsitonin için 7. ve 14. günlerde, sTREM-1 için ise 4. 7. 14. günlerdeki de erler arasında saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Tablo17. Ya ayan ve ölen olgularda SOFA skoru, prokalsitonin, sTREM-1 de erleri.**

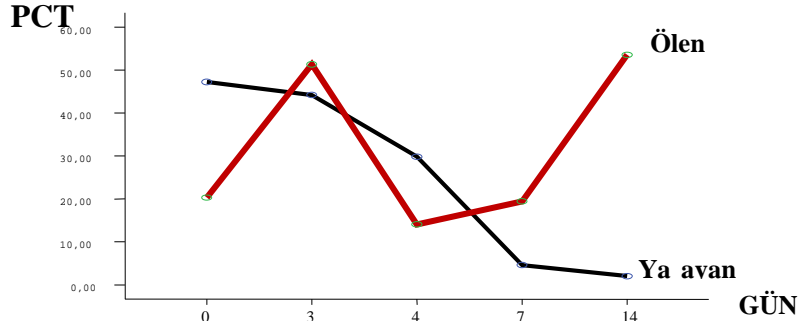
	Ya ayan	Ölen
SOFA skoru (Ort±SS)		
0.gün *	4,33 ± 2,15	9,44± 3,60
3.gün *	4,30± 2,95	10,1± 4,17
4.gün *	3,69± 2,59	12,0± 3,38
7.gün *	2,83± 2,44	11,8± 3,08
14.gün *	2,20± 2,3	12,75± 2,7
21.gün *	2,66± 1,15	-
PCT (Ort±SS)ng/ml		
0.gün	31.69± 46,4	36.61± 57,1
3.gün	29.11± 51,1	42.92± 59,1
4.gün	19.96± 37,3	45.38± 57,7
7.gün *	3.76± 5,92	39.91± 55,4
14.gün *	1.63± 3,08	40.58± 57,8
21.gün	1.08± 0,35	-
sTREM-1(Ort±SS) pg/ml		
0.gün	386.67± 244,20	409.20± 360,06
3.gün	320.02± 221,81	488.08± 383,98
4.gün *	278.28± 172,08	655.75± 684,65
7.gün *	216.43± 146,80	600.30± 414,49
14.gün *	208.52± 163,16	552.36± 214,37
21.gün	85.54± 54,838	-

\* $p<0.05$  (Mann Whitney u testi)

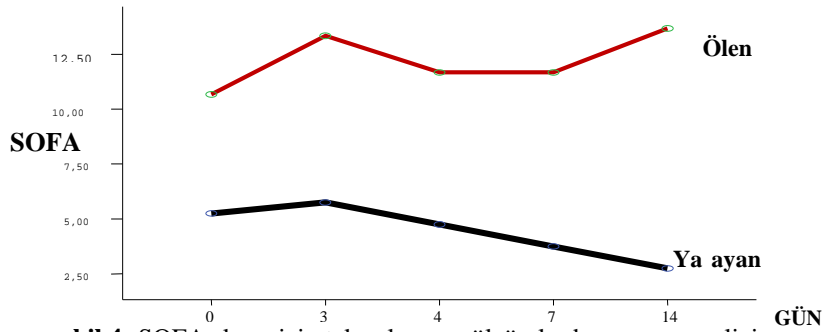
SOFA, prokalsitonin ve sTREM-1 de erlerinin izlem sırasındaki de i imlerini belirleyebilmek için tekrarlanmı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures multivariates variance analysis) yapılmı , elde edilen e riler ekil 2-4'de gösterilmi tir. Yapılan bu analiz sonucunda her bir de i kenin izlem sırasındaki de erleri (0.3.4.7.14.21. günler) ölen hastalarda ya ayan hastalara göre daha yüksek bulunmu , sadece SOFA de erleri için bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0,001$ ) saptanmı tır. Hastaların yatı gününden itibaren SOFA, prokalsitonin ve sTREM-1 de erlerinin izledi i seyire bakıldı ında, SOFA de erleri ölen olgularda ya ayan olgulara göre ba langıçta da yüksek saptanmı , izlem süresi uzadıkça aradaki farkın arttı ı gözlenmi tir. Ancak ölen olguların ya ayan olgulara göre SOFA de erlerindeki daha fazla görülen artı istatistiksel olarak sınırda anlamsız saptanmı tır ( $p=0,07$ ) (Tablo 18). Ölen ve ya ayan olguların ba langıçtaki sTREM-1 de erleri benzer olup, izlem süresi uzadıkça ölen olguların sTREM-1 de erlerinin arttı ı, ya ayan olguların ise azaldı ı görülmektedir. Prokalsitonin de erleri ise ba langıçta ya ayan olgularda ölen olgulara göre daha yüksek olup, izlem süresi uzadıkça ölen olgularda daha yüksek de erler almı tır. sTREM-1 ve prokalsitonin açısından izlem süresince saptanan bu ili kiler istatistiksel olarak anlamsız saptanmı tır (sırasıyla  $p=0,1$  ve  $p=0,2$ ) (Tablo 18). Grafiklerde izlenen bu ili kilerin istatistiksel olarak anlamsız saptanmasında, izlem süresi uzadıkça gruplarda kalan ki i sayısının az olması etkili olmu olabilir.



ekil 2. sTREM-1 için tekrarlanmı ölçümlerde varyans analizi



ekil 3. Prokalsitonin için tekrarlanmı ölçümlerde varyans analizi



ekil 4- SOFA skoru için tekrarlanmı ölçümlerde varyans analizi

**Tablo 18.** De i kenlerin tekrarlanmı ölçümlerde varyans analizi sonuçları.

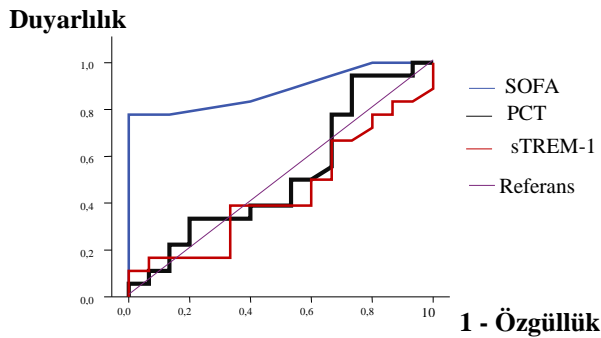
	sTREM-1	Prokalsitonin	SOFA
Grup (Ölen/Ya ayan)	p=0,7	p=0,7	<b>p=0,001</b>
Zaman (0., 3., 4., 7., 14. günler)	p=0,1	p=0,3	p=0,2
GrupXzaman	p=0,1	p=0,2	p=0,07

**Sepsisli Hastalarda SOFA skoru, Prokalsitonin ve sTREM-1'in Mortalite Tahmininde Geçerlili i:** Bu çalı mada sepsis grubunda genel mortalite oranı %54.54 bulunmu tur. Mortal seyreden olguların %88.9'u yo un bakımlarda, %11.1'i cerrahi servislere izlenmi tir. Mortal seyreden olguların %55.6'sında solunum kaynaklı sepsis, %22.2'sinde G S kaynaklı sepsis, %16.7'sinde deri yumu ak doku kaynaklı sepsis, %5.6'sında üriner kaynaklı sepsis tanıları konulmu tur.

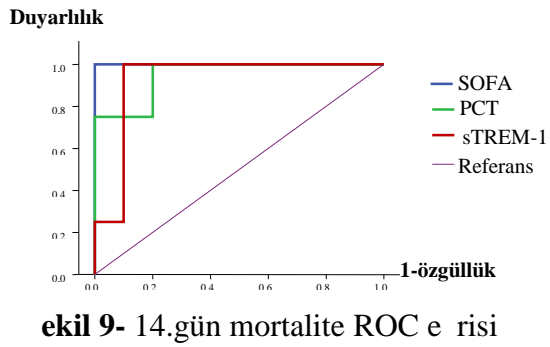
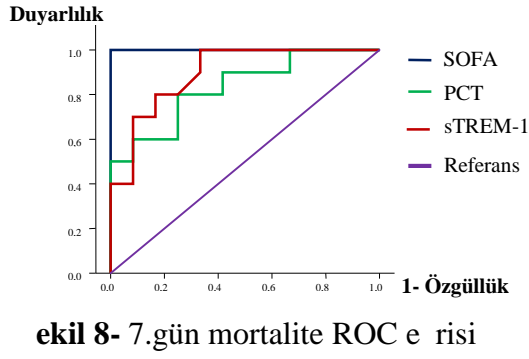
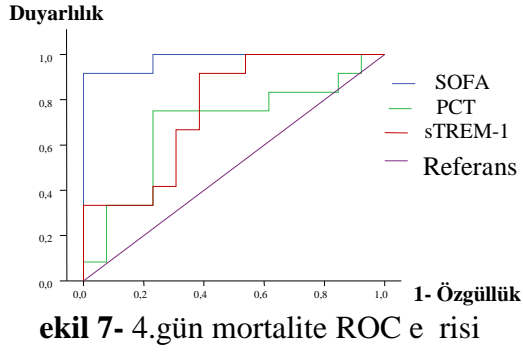
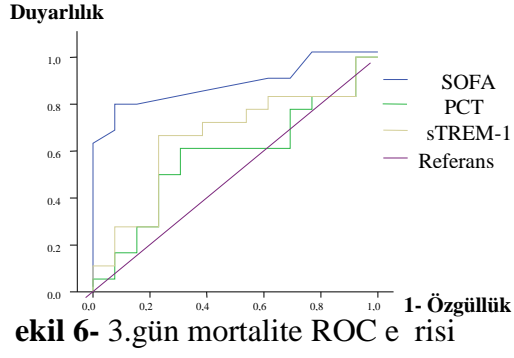
Sepsis hastalarında SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1'in mortalite tahminindeki geçerliliğini hesaplamak için duyarlılık ve özgüllükleri gösteren ROC eğrisi yapılmıştır ( ekil 5-9). Bu eğriye göre çıkan kesme değerleri ile bunların duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 17'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre sepsis hastalarının mortalite tahmini açısından en değerli veri SOFA skoru olarak karşımıza çıkmaktadır. Prokalsitonin ve sTREM-1'in duyarlılık ve özgüllükleri birbirine yakın olarak değerlendirilmiştir, her ikisi için de artan günlerde duyarlılık ve özgüllük oranları hasta sayısının azalmasına bağlı olarak giderek artmıştır.

**Tablo 17. SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1'in mortalite tahminindeki geçerliliklerine ilişkin kesme değerleri ile duyarlılık ve özgüllük oranları.**

	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
PCT			
0.gün	6.56 ng/ml	50.0	46.7
3.gün	10.80 ng/ml	61.1	69.2
4.gün	14.78 ng/ml	75.0	72.9
7.gün	4.46 ng/ml	80.0	75.0
14.gün	1.44 ng/ml	100	80.0
sTREM-1			
0.gün	254.67 pg/ml	50.0	40.0
3.gün	310.72 pg/ml	66.7	76.9
4.gün	292.33 pg/ml	66.7	69.2
7.gün	307.09 pg/ml	80.0	83.3
14.gün	375.27 pg/ml	100	90.0
SOFA Skoru			
0.gün	7.5	77.8	100
3.gün	7.5	77.8	92.3
4.gün	8.5	91.7	100
7.gün	7.5	100	100
14.gün	8.5	100	100



**ekil 5- 0.gün mortalite ROC eğrisi**





## VI.TARTI MA

Sepsis, 1879 yılında Louis Pasteur'ün kandan bakteriyi ilk defa tanımladığından günümüze kadar yaşamı tehdit eden sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Yirminci yüzyılda sepsisin temelinde rol alan mediyatörler ile sitokinlerin tanımlanmasıyla vücutta olu turdukları zincirleme gelişen tepkimeler saptandı, böylelikle hücre biyoloji ve fizyolojisindeki bilgilerin artması sonucu sepsisin patofizyolojisi daha anlaşılabilir hale gelmiştir. Bu birikim, tanı ve tedavi alanında da önemli gelişmelere neden olmuştur.

Sepsis, günümüzde modern tıp alanındaki ilerlemelere rağmen halen daha tanısı oldukça güç olan bir sendromdur. Yapılan çalışmalarda klinik olarak sepsis tanı kriterleri bulunan hastaların %30'undan fazlasında kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir (96, 97). Bunun yanı sıra balgam, kateter, idrar gibi klinik örneklerden yapılan Gram boyama incelemesinin antimikrobiyal tedaviyi yönlendirebilecekleri süzülmeyle birlikte, boyama sonuçlarının kültür sonuçlarıyla uyumlu olmadığı, uygun antimikrobiyal tedavi için Gram boyama sonuçlarının yeterli bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (98). Rutinde kullanılan bu yöntemlerin yanı sıra sepsisin mikrobiyolojik tanısını daha da hızlandırmak için endotoksin, ekzotoksin, enzimler ve lipid S gibi mikrobiyal ürünlerin araştırılmasına yönelik yeni testler (chromogenic limulus amoebocyte lysate test, chemiluminescent endotoxin activity assay) geliştirilmiş olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda bu testlerin prognostik değerlerinin olduğu, ancak kesin tanısal değerleri hakkında yeterli veri olmadığı bildirilmiştir (99). Bakteriyel DNA'yı saptamaya yönelik kullanılan multiplex PCR (polymerase chain reaction) ve real-time PCR yöntemlerinin kültüre göre daha duyarlı olduğu, lokal enfeksiyonların ve antibiyotikle ölmüş bakterilerin bile bu yöntemlerle saptanabildiği gösterilmiştir. Ribozomal RNA'yı hedefleyen floresan boya ile işaretlenmiş problemlerin kullanıldığı floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile kan kültüründeki mikroorganizmaların %95 oranında hızlı bir şekilde tanımlanabildiği, duyarlılık ve özgüllüğünün %100'e yakın olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu tekniğin hasta izlemi ve prognozundaki önemi tam olarak açıklanmamıştır (55).

Son yıllarda çalı malar sepsise etken olan mikroorganizmanın hızlı tanısının yanı sıra mikroorganizmanın tetikledi i konak inflamatuvar yanıtına ait bazı göstergelerin tanısal de erleri üzerinde yo unla mı tır. Ancak imdiye kadar yapılan çalı malarda sepsisi erken, hızlı ve do ru olarak tanımlayabilecek, özgüllü ü ve duyarlılı ı yüksek tek bir laboratuvar testi bulunamamı tır. Bu amaçla birçok immünolojik, hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek ba larına veya birlikte etkinlikleri ara tırılmı tır. Bu çalı malar prokalsitonin ba ta olmak üzere di er inflamatuvar göstergeleri içermektedir.

Bütün bu bilgiler i i nda, sepsisin enfeksiyon dı ı nedenlere ba lı olarak geli en SIRS olgularından ayırt edilmesinde, erken tanımlanmasında ve prognozunun belirlenmesinde yeni biyokimyasal ve immünolojik göstergelerin bulunmasına ihtiyaç vardır. Bu çalı ma, prokalsitonin ve sTREM-1 gibi immünolojik göstergelerin, sepsis ve SIRS olgularının ayırıcı tanısındaki de erini ölçmek ve sepsisli hastaların prognozunu belirlemedeki önemini ara tırmak amacıyla planlanmı tır.

Ya ve altta yatan hastalık sepsisin geli iminde rol oynayan kona a ili kin en önemli risk faktörleridir. Bu iki faktör birbiriyle ili kili olarak hem sepsis geli imini artırabilmekte hem de prognozunu daha kötü seyirli olmasına neden olabilmektedir. Ya lı hastalarda kar ıla ılabilen diabetes mellitus, kronik akci er hastalı ı, kronik kalp hastalı ı gibi ek hastalıkların enfeksiyon geli im riskini artırması beklenen bir sonuçtur. Yapılan birçok çalı mada sepsisli hastaların ya ortalaması daha yüksek olarak saptanmı tır (100-106). Bizim yaptı ımız çalı mada da sepsis olgularının SIRS olgularına göre ya ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptanmı tır. Altta yatan hastalıklara bakıldı ında karaci er ve böbrek yetmezli i, diabetes mellitus, kronik akci er hastalıkları, kalp ve damar hastalıkları gibi ek hastalıkların sepsis olgularında daha fazla oldu u görülmü tür ( $p<0.05$ ).

Savunma mekanizmalarında bozukluk, organ disfonksiyonu gibi kona a ait faktörler, mekanik ventilasyon, invaziv giri im, geni spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi tanı ve tedaviye yönelik giri imler nedeniyle yo un bakım ünitelerinde sepsis geli me oranı di er kliniklere göre daha yüksek olarak saptanmaktadır (39, 43, 44, 53). Bizim çalı mamızda da sepsis olgularının 2/3'ünden (%69.7) fazlasının yo un bakım ünitesinde yatan

hastalarda geli ti i saptanmı tır ( $p<0.05$ ). Sepsis ve SIRS klinik tabloları, geli tikleri yer açısından kar ıla tırıldı nda, sepsisin daha çok hastane kaynaklı, SIRS'in ise toplum kaynaklı oldu u saptanmı tır ( $p=0.001$ ).

Hastaların geni spektrumlu antibiyotik kullanmaları dirençli mikroorganizmaların seçilmesine neden olarak, bu mikroorganizmalara ba lı sepsis geli mesinde önemli bir rol oynayabilmektedir (102). Çalı mamızda da antibiyotik kullanım öyküleri de erlendirildi inde sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmu tur.

Travma, akci er ödemi, KOAH atak, pulmoner emboli, intrakraniyal kanama, alerjik reaksiyonlar, metabolik asidoz, ödematöz pankreatit, subileus, kardiyak cerrahi, kardiyojenik ok, sıcak çarpması ve gastrointestinal kanama gibi pek çok neden SIRS tablosuna neden olabilmektedir (100, 101, 106). sTREM-1'in çalı ıldı ı benzer çalı malarda SIRS grubunun özellikle travma sonrası geli en SIRS hastalarından olu turulması gerekti i üzerinde durulmaktadır (101,107). Bu nedenle çalı mamızdaki SIRS grubunun %39,02'sini travmaya ba lı olarak geli en SIRS hastaları olu turmaktadır. Di er tanılar ise pulmoner emboli, akci er ödemi, G S kanaması, ödematöz pankreatit, subileus, ürolojik giri im ve intrakraniyal kanamadır.

Sepsis nedenlerinin sıklı ı bakımından hastaneler arasında, hatta hastane içindeki birimler arasında bile farklılıklar görülebilmekle birlikte, yapılan pek çok çalı mada sepsisin en sık nedeninin solunum yolu enfeksiyonları olarak saptanmı tır (100). Yaptı ımız çalı mada da en sık sepsis nedeni solunum sistemi (%39.39) olarak bulunmu , daha sonra sırasıyla GIS, üriner sistem, deri-yumu ak doku ve santral sinir sistemi olarak belirlenmi tir. Bunların %84,8'inin hastane kaynaklı, %15,2'sinin ise toplum kaynaklı oldu u gözlemi tir.

Geçmi yıllarda sepsis nedeni olarak gram pozitif bakteriler daha sık olarak kar ımıza çıkarken, son 20 yılda yapılan çalı malarda gram negatif bakterilerin ön plana çıktığı görülmektedir (35, 39). Yaptı ımız çalı mada da etken mikroorganizmaların da ılımına bakıldı nda birinci sırada gram negatif bakterilerin yer aldı ı saptanmı tır. Daha az sıklıkta ise gram pozitif bakteriler ve polimikrobiyal üremeler görülmü tür.

Sepsisin erken tanısında çalı ılan en eski göstergelerden birisi kalsitonin hormonunun öncül molekülü olan prokalsitonin olmu tur. Prokalsitonin enfeksiyonun a ırlık derecesinin belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir göstergedir. A ır enfeksiyon sırasında yüksek olan prokalsitonin düzeyleri, uygun tedavi ile dmektedir (51, 52). Sa lıklı eri kinlerde prokalsitoninin normal de eri <0.1ng/ml'dir. Enfeksiyon varlı ında ise bu de er be kat ve üzerine çıkmaktadır. Ciddi enfeksiyonlarda ise 1000 ng/ml'nin üzerinde de erlerle kar ıla ılabilmektedir. Prokalsitonin immunokromatografik ve immünofloresan yöntemlerle 30 dakika gibi kısa bir süre içinde llebilir.

Sepsis için çalı ılan göstergelerden birisi de nötrofil ve makrofajların yüzeyinde tanımlanan bir molekülü olan TREM-1'dir. Birçok invivo çalı mada sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlarda TREM-1'in yükseldi i gösterilmi tir. sTREM-1 bakteriyel ve fungal kaynaklı enfeksiyona ba lı inflamatuvar olaylarda yüksek miktarlarda aı a çıkar (65). Plazma sTREM-1 taban seviyeleri sepsisli hastalarda SIRS grubu hastalara göre daha yüksek de erlere çıkar. Yapılan alı malarda sepsis ile SIRS'ın ayırımında sTREM-1 düzeylerinin ölümünün faydalı oldu u gösterilmi tir (100).

Sepsis, enfeksiyona ba lı olarak geli en bir SIRS tablosudur. SIRS kriterlerine bakılarak, sepsis olguları ile enfeksiyon dı ı nedenlere ba lı olarak geli en SIRS olgularının ayırt edilmesi zordur. SIRS kriterlerine ek olarak, enfeksiyon kanıtı olabilecek laboratuvar göstergelerinin de ara tırılması, bu hastaların erken dönemde ayırıcı tanısı açısından önemlidir. Hastaların izleminde APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ve SAPS (Simplified Acute Physiology Score) gibi skortlama sistemlerinden yararlanılmaktadır. Sepsisle ilgili yapılan çalı malarda genellikle bizim çalı mamızda da kullanımı oldu umuz SOFA skortlama sistemi kullanılmaktadır. Yapılan klinik çalı malarda bu skortlama sistemlerinin sepsis ve SIRS ayırımında anlamlı bir yeri oldu u gösterilmi tir (100- 104). Sepsis ve SIRS ayırıcı tanısıyla ilgili son yıllarda yapılan çalı malar, daha erken dönemde daha hızlı sonuç verebilen göstergeler üzerinde yo unla mı tır. Bunların da ba ında prokalsitonin ve sTREM-1 gibi immünolojik göstergeler gelmektedir. Endo ve ark. nın (113) prokalsitoninin sepsisin tanısındaki yerini

ara tırmak için yaptıkları klinik bir çalı mada, prokalsitonin düzeyi SIRS hastalarında 0.0 (0.0-1,7) ng/ml, sepsis hastalarında 0,6 (0.0-80,6) ng/ml, ciddi sepsisli hastalarda ise 36,1 (1,4–373,5) ng/ml olarak saptanmı , prokalsitoninin SIRS ile ciddi sepsis ayırımında istatistiksel olarak anlamlı oldu u gösterilmi tir. Barati ve ark.nın (106) yaptı ı çalı mada ise sepsis ve SIRS olgularında sTREM-1'in tanı de eri ara tırılmı , sTREM-1 düzeyi sepsisli hastalarda 1000 (60-8000) pg/ml, SIRS hastalarında 700 (50-6000) pg/ml, SIRS olmayan grupta ise 125 (125-7000) olarak saptanmı , aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur. Gibot ve ark. (100) da yapmı oldukları klinik çalı mada sepsis ve SIRS hastalarında prokalsitonin ve sTREM1'in tanı de eri konusunda benzer sonuçlar elde etmi lerdir. Jiyong ve ark. (110) yapmı oldukları bir meta-analizde sTREM-1 düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonlarda güvenilir bir biyolojik gösterge oldu u sonucuna varılmı tır. Bu veriler göz önüne alındı ında sepsis ve SIRS hastalarının ayrılmasında SOFA skora sisteminin yanısıra prokalsitonin ve sTREM-1'in de önemli bir gösterge oldu u görülmektedir. Bizim yapmı oldu umuz çalı mada da sepsis olgularında SOFA skorunun, prokalsitonin ve sTREM-1 düzeylerinin SIRS olgularına göre anlamlı oranda daha yüksek oldukları saptanmı tır.

Sepsis ile ilgili yapılan klinik çalı malarda prokalsitonin ve sTREM-1'in duyarlılık ve özgüllüklerine ili kin de i ik oranlar bildirilmektedir (100, 106, 112, 113). Jiyong ve ark. nın (110) yapmı oldu u bir metaanalizde sTREM-1'in global duyarlılı ı %82, özgüllü ü %86 olarak saptanmı tır. Yapılan ba ka bir meta analizde ise prokalsitoninle ilgili duyarlılı ın %42-100, özgüllü ün ise %48-100 arasında de i ti i gösterilmi tir (112). Yapmı oldu umuz çalı mada prokalsitonin ve sTREM-1'in duyarlılık ve özgüllükleri istatistiksel olarak incelendi inde 0. günde kesme de eri prokalsitonin için 1.63 ng/ml, TREM için 199.72 pg/ml alındı ında her iki gösterge için de duyarlılık %81.8, özgüllük %73.2 olarak bulunmu tur. Üçüncü gün de erlerine bakıldı ında kesme de eri prokalsitonin için 1,26 ng/ml TREM için 159,52 pg/ml alındı ında, prokalsitonin için duyarlılık %80.6, özgüllük %80.0, sTREM-1 için duyarlılık %80.6, özgüllük %82.5 olarak belirlenmi tir.

Erken tanı ve tedavi konusunda elde edilen geli melere ra men sepsis halen daha mortalitesi yüksek bir sendromdur. Sepsisli hastaların

mortalitesine ili kin farklı hasta gruplarında yapılan klinik çalı malarda %22-50 gibi de i ik oranlar bildirilmektedir (5,108). Çalı mamızda ise sepsis grubunda genel mortalite oranı %54.54 olarak saptanmı tır.

Sepsisin prognozunun belirlenmesinde SOFA skorları önemli bir gösterge olarak saptanmı tır. Routsı ve ark. nın (108) yaptı ı çalı mada sepsis, ciddi sepsis, septik ok hastalarındaki ortalama SOFA skorları sırasıyla  $5,78 \pm 2,82$ ,  $7,21 \pm 2,83$ ,  $9,54 \pm 4,10$  olarak bulunmu ve hastalı ın iddeti ile do ru orantılı bulunmu tur. Bizim çalı mamızda da SOFA skoru açısından benzer sonuçlara rastlanılmı tır.

Prokalsitonin ve sTREM-1'in prognostik de erlerine ili kin yapılan çalı malarda, bu iki immünolojik göstergenin güvenilir oldu u gösterilmi tir. Gibot ve ark. nın (100) çalı masında ölen sepsis hastalarında prokalsitonin düzeyi, ya ayan gruba göre daha yüksek olarak saptanmı ve prognozun belirlenmesinde prokalsitoninin güvenilir bir gösterge oldu u sonucuna varılmı tır. Giamarellos ve ark. (101) yapmı oldukları bir klinik çalı mada sTREM-1 düzeyinin yüksek oldu u hastalarda mortalitenin arttı ı sonucuna varılmı tır. Gibot ve ark. nın (104) ba ka bir çalı masında sTREM-1'in hastaların özellikle uzun dönem izleminde prognostik de eri oldu u vurgulanmı tır. Latour-Perez ve ark.nın yaptı ı çalı mada sepsisli kritik hastaların ilk üç günündeki sTREM-1 konsantrasyonlarındaki artı yüksek mortalite ile ili kili bulunmu tur (111). Routsı ve ark. nın yaptı ı çalı mada 7 gün izlenen sTREM-1 konsantrasyonları ölen grupta ya ayan gruptan ilk 4 gün ve 6.günde anlamlı derecede yüksek bulunmu tur (108). Bizim yaptı ımız çalı mada da her bir de i kenin izlem sırasındaki de erlerinin ölen hastalarda giderek arttı ı, ya ayan hastalarda ise azaldı ı gösterilmi , ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamı tır.

Çalı mamızda sepsisli hastaların izlemi sırasında elde edilen verilerin mortalite tahmini açısından istatistiksel olarak analizi yapıldı ında tüm günlerde izlem boyunca duyarlılık ve özgüllük açısından en de erli verinin SOFA skoru oldu u görülmü tür. Prokalsitonin ve sTREM-1'in mortalite tahmini açısından duyarlılık ve özgüllük oranlarının özellikle üçüncü günden sonra SOFA skoruna yakla tı ı saptanmı tır. Duyarlılık ve özgüllük oranlarının artmasının hasta sayısının azalmasına ba lı oldu u dü ünülmü tür. Sonuç olarak sepsisli hastalarının prognozunda mortalite

tahmini açısından SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1 güvenilir parametrelerdir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarıyla benzer bulunmuştur (100-106, 108, 109, 111-113). Dimopoulou ve arkadaşının (114) yaptığı çalışmada sepsis hastalarının ilk 7 günlük izleminde SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu üç gösterge arasındaki korelasyon tüm günlerde orta düzeyde saptanırken, geç dönemde hasta popülasyonunun azalmasına bağlı olarak prokalsitonin ve sTREM-1'in arasındaki korelasyon zayıf olarak bulunmuştur.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Prokalsitonin ve s-TREM-1 gibi immünolojik göstergelerin, sepsis ve SIRS olgularının ayırıcı tanısındaki değerini ölçmek ve sepsisli hastaların prognozunu belirlemedeki önemini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. Hem SOFA skorum sisteminin hem de prokalsitonin ve sTREM-1'in sepsis ve SIRS hastalarının ayırıcı tanısında anlamlı olduğu görülmüştür.

2. Sepsisli hastaların prognozunu belirlemede SOFA skorum sisteminin en anlamlı gösterge olduğu belirlenmiştir. Prokalsitonin ve sTREM-1 değerlerinin ölen hastalarda giderek artarken, yaşıyan hastalarda azaldığı gözlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

3. Sepsis hastalarının mortalite tahmini açısından en değerli verinin SOFA skoru olduğu saptanmıştır. Prokalsitonin ve sTREM-1'in duyarlılık ve özgüllüklerinin birbirine yakın olduğu belirlenmiştir, her ikisi için de geç dönemde duyarlılık ve özgüllük oranlarının arttığı gözlenmiştir.

4. Sepsisli hastaların izleminde SOFA skoru, prokalsitonin ve sTREM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon genel olarak orta düzeyde saptanmıştır.

Elde edilen bu veriler doğrultusunda sepsis düşünülen hastalarda tanı ve izlem açısından prokalsitonin ve sTREM-1 göstergelerinin takibi faydalıdır. Bu göstergelerin tanısal ve prognostik değerlerinin belirlenebilmesi için daha geniş serili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

Sepsis, günümüzde modern tıp alanında yapılan tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Bu çalışmada, prokalsitonin ve sTREM-1 gibi immünolojik göstergelerin, sepsis ve SIRS olgularının ayırıcı tanısındaki değerini ölçmek ve sepsisli hastaların prognozunu belirlemedeki önemini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Haziran 2008 - Ağustos 2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) hastanesinde yatarak tedavi gören, 18-80 yaş arası ve en az iki tane SIRS kriteri bulunan hastalar ile sepsis hastaları dahil edilmiştir. 41'i SIRS ve 33'ü sepsis tanısı alan toplam 74 hasta çalışmaya alınmıştır. SIRS hastalarından 0. ve 3. günde, sepsis hastalarından ise 0., 3., 4., 7., 14., 20. günlerde kan örnekleri alınmış ve klinik olarak SOFA skorlama sistemine göre değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda, hem SOFA skorlama sisteminin hem de prokalsitonin ve sTREM-1'in sepsis ve SIRS hastalarının ayırıcı tanısında anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Prokalsitonin ve sTREM-1 için kesme değerleri sırasıyla 1.63 ng/ml ve 199,72 pg/ml alındığında, her iki gösterge için duyarlılık %81,8, özgüllük ise %73,2 olarak saptanmıştır.

Sepsisli hastaların prognozunu belirlemede klinik ve laboratuvar göstergelerinin deeri istatistiksel olarak incelendiğinde, SOFA skorlama sisteminin en anlamlı gösterge olduğu belirlenmiştir. Prognozu kötü olan olgularda prokalsitonin düzeyleri dalgalanma gösterirken, sTREM-1 düzeylerinde progressif bir artış gözlemlenmiştir. Göstergelerin izlem süresi uzadıkça, duyarlılık ve özgüllük oranlarının da arttığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, hem sepsis ve SIRS ayırımında, hem de sepsisli hastaların prognozunun değerlendirilmesinde prokalsitonin ve sTREM-1 düzeylerinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, SIRS, SOFA, sTREM-1, Prokalsitonin

## **SUMMARY**

### **Evaluation of Procalcitonin and sTREM-1 Levels in the Early Diagnosis and Monitoring of Sepsis**

Sepsis is still one of the major causes of morbidity and mortality despite the improvements of diagnosis and treatment in the modern medicine nowadays. Therefore, correct and rapid resulted laboratory examinations are needed to support the diagnosis. This study was planned to investigate the value of immunological indicators, such as procalcitonin and sTREM-1 in the differential diagnosis of patients with sepsis and SIRS and to measure the importance of them in determining the prognosis of patients with sepsis.

Prospectively planned study included 41 patients with at least two SIRS criteria and sepsis patients, ages between 18 and 80 and hospitalized in Celal Bayar University (CBU) hospital between June 2008 and August 2009. A total of 74 patients, 41 SIRS and 33 sepsis, were studied. Blood samples were taken from SIRS patients at the 0 and 3rd day and from sepsis patients at the 0, 3rd, 4th, 7th, 14th, 20th days and clinical reviews were made according to the SOFA scoring system.

As a result of statistical evaluation of the findings, both the SOFA scoring system, and procalcitonin and sTREM-1 were observed to be significant in the differential diagnosis of sepsis and SIRS patients ( $p < 0.05$ ). When the predictive values for procalcitonin and sTREM-1 were considered respectively, 1, 63 ng / ml and 199, 72 pg / ml, sensitivity and specificity were determined as 81,8% and 73,2% for both markers.

When the value of clinical and laboratory markers were statistically evaluated in determining the prognosis of patients with sepsis, the SOFA scoring system had been identified as the most significant indicator. Procalcitonin levels showed fluctuation in patients with poor prognosis, while sTREM-1 levels had a progressive increase. Sensitivity and specificity rates of indicators were found to increase with longer follow-up period.

As a result, in differentiation of sepsis and SIRS, as well as evaluating the prognosis of patients with sepsis, procalcitonin and sTREM-1 levels are highlighted to be important.

Key words: Sepsis, SIRS, SOFA, sTREM-1, Procalcitonin

## KAYNAKLAR

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16;179-92
2. Bossink AWJ, Groneveld ABJ, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-a1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 398-407.
3. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-3.
4. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M: Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164:4991–4995.
5. Gibot S, Cravoisy A, Dupays C: Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis, *Scand J Infect Dis*, 2007; 39: 604-608
6. Gibot S, Cravoisy A. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis
7. Duane J. Funk,MD, Joseph E. Parrillo, Anand Kumar, Sepsis and Septic Shock: A History ,*Crit Care Clin* 25 (2009) 83–101
8. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Med* 2006;32:2077
9. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg* 2000;70:855–61.
10. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* 1991;163:937–45.
11. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:129–34.
12. Francoeur JR. Joseph Lister: surgeon scientist (1827–1912). *J Invest Surg* 2000; 13:129–32.
13. Hurlbert R. Chapter 1: a brief history of microbiology. *Microbiology* 101/102internet text [online]. 1999; Available at <http://www.slic2.wsu.edu:82/hurlbert/micro101/pages/Chap1.html>. Accessed December 10, 2008.
14. Domagk TNFG. The Nobel Foundation: Gerhard Domagk. Available at: [http://nobelprizeorg/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1939/domagk-biohtml](http://nobelprizeorg/nobel_prizes/medicine/laureates/1939/domagk-biohtml). Accessed June 12, 2008.
15. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol* 2003;3:169–76.
16. ACCP/SCCM konsensus konferans tanımları.
17. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:337-352.
18. Marik PE. Definition of sepsis: Not quite time to dump SIRS *Crit Care Med* 2002;30:706-707

19. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, et al. Diagnosis and follow-up of infection in intensive care patient: Value of CRP in compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30:529-536.
20. Brun-Buisson C, Doyon F, Cariat J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* 1995;274:968-74.
21. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;278:234-40.
22. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in patient from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the USA from 1979 through 2000: *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
24. Erel D, Doğanay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish University Hospital: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Clin Microb Infect* 2003;9:1038-44.
25. Doğanay M. Gram negatif bakteri sepsislerinde patogenezi ve tedavisi. In: Tümbay E, Ang Ö, Karakartal G, yazarlar. I.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı. İzmir: Bilgehan Basımevi;1987;48.
26. Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observation. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
27. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med.* 1992; 93:283-288.
28. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Ann Intern Med* 1989; 110:9-16.
29. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby; 2004:613-627.
30. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-469
31. Doğanay M. Sepsis: yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji dergisi* 1996; 1:3.
32. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2005. Newyork: Churchill Livingstone ,2005;906-926.
33. Doğanay M, Alp E. Sepsis. In Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2008. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008;877-897.
34. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:3-9.
35. Angus DC, Wax R. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29:109-16.
36. Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1999;3:165-170.

37. Çetin ÇB, Turgut H, Kaleli , Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yo un Bakım Ünitesindeki Nozokomiyal Enfeksiyonlar. Hastane nfeksiyonları Dergisi 2002;6:98-101.
38. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organism: evaluation to 448 episodes in a Turkish University Hospital. Clin Infect Dis 1992;15:866-873.
39. Aygen B, Kayaba Ü, Güven M, Do anay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yo un Bakım Üniteleri nozokomiyal enfeksiyonları sürveyansı: epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yo un Bakım Dergisi 2001;1:122-130
40. Yıldız O, Do anay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutu A, Physiological-dose steroid therapy in sepsis. Crit Care 2002; 6:251-258.
41. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency and characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis 1985;7:1-9.
42. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Med Clin North Am 1994;78:511-543.
43. Arslan H, Gürdoğan K. Yo un bakım ünitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane nfeksiyonları Dergisi 1999; 3:165-170.
44. Yosunkaya A, Tuncer S, Reislı R, Uzun S, Ökesli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arası gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane nfeksiyonları Dergisi 2002; 6:92-97.
45. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1644-1655.
46. Aygen B, nan M, Do anay M, Keleştimur F. Adrenal functions in patient with sepsis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105:182-186.
47. Reinhart K, Karzai W, Weisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. Intensive Care Med 2000; 26:1193-1200.
48. Müller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28: 977-83
49. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1605-8.
50. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. Eur J Anaesthesiol 1998; 15: 202-9.
51. Bossink AWJ, Groneveld ABJ, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-a1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. Clin Infect Dis 1999; 29: 398-407.
52. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. Eur J Med Res 1996; 1: 331-3.
53. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27: 498-504.

54. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
55. Groeneveld ABJ, Tacx A, Peters R, Van Agtmael M, Hack CE. Markers of microbial infection. *Advances in Sepsis* 2004; 3: 83-90.
56. Sharif O, Knapp S. From expression to signalling: Roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology* 2008;213:701-713.
57. Allcock, R.J., Barrow, A.D., Forbes, S., Beck, S., Trowsdale, J., 2003. The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes NKp44. *Eur. J. Immunol.* 33, 567–577.
58. Ramanathan, B., Minton, J.E., Ross, C.R., Blecha, F., 2004.Characterization of bovine cDNA encoding triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 102, 85–89.
59. Ramanathan, B., Minton, J.E., Ross, C.R., Blecha, F., 2005.Cloning of porcine triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and its induction by lipopolysaccharide, peptidoglycan, and Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. *Dev. Comp. Immunol.* 29, 1–7.
60. Chen, L.C., Laskin, J.D., Gordon, M.K., Laskin, D.L., 2007. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. *Exp. Mol. Pathol.* 84, 145–155
61. Wiersinga, W.J., Veer, C.T., Wieland, C.W., Gibot, S., Hooibrink, B., Day, N.P., Peacock, S.J., van der Poll, T., 2007. Expression profile and function of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during melioidosis. *J. Infect. Dis.* 196, 1707–1716.
62. Bouchon A., Dietrich, J., Colonna, M., 2000. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J. Immunol.* 164, 4991–4995.
63. Radaev, S., Kattah, M., Rostro, B., Colonna, M., Sun, P.D., 2003. Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1. *Structure* 11, 1527–1535.
64. Kelker, M.S., Debler, E.W., Wilson, I.A., 2004. Crystal structure of mouse triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.76Å. *J. Mol. Biol.* 344, 1175–1181.
65. Bouchon, A., Facchetti, F., Weigand, M.A., Colonna, M., 2001a. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 410, 1103–1107.
66. Bleharski, J.R., Kiessler, V., Buonsanti, C., Sieling, P.A., Stenger, S., Colonna, M., Modlin, R.L., 2003. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J. Immunol.* 170, 3812–3818.
67. Gibot, S., Kolopp-Sarda, M.N, Bene M.C, Bollaert P.E, Lozniewski A, MoryF, Levy B, Faure G.C, 2004. A soluble form of the triggering receptor expressed

- on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J. Exp. Med.* 200, 1419–1426.
68. Netea, M.G., Azam, T., Ferwerda, G., Girardin, S.E., Kim, S.H., Dinarello, C.A., 2006. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) amplifies the signals induced by the NACHT-LRR (NLR) pattern recognition receptors. *J. Leukoc. Biol.* 80, 1454–1461.
  69. Hunter, P., 2006. Sepsis under siege: a new understanding of sepsis might lead to the development of therapies to treat septic shock. *EMBO Rep.* 7, 667–669.
  70. Riedemann, N.C., Guo, R.F., Ward, P.A., 2003. The enigma of sepsis. *J. Clin. Invest.* 112, 460–467.
  71. Gibot, S., Cravoisy, A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin. Med. Res*2004. 2, 181–187
  72. Knapp, S., Gibot, S., de Vos, A., Versteeg, H.H., Colonna, M., van der Poll, T., 2004. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J. Immunol.* 173, 7131–7134.
  73. Bouchon, A., Hernandez-Munain, C., Cella, M., Colonna, M., 2001b. A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells. *J. Exp. Med.* 194, 1111–1122.
  74. Piccio, L., Buonsanti, C., Mariani, M., Cella, M., Gilfillan, S., Cross, A.H., Colonna, M., Panina-Bordignon, P., 2007. Blockade of TREM-2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.* 37, 1290–1301
  75. Turnbull, I.R., Gilfillan, S., Cella, M., Aoshi, T., Miller, M., Piccio, L., Hernandez, M., Colonna, M., 2006. Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation. *J. Immunol.* 177, 3520–3524.
  76. Hamerman, J.A., Jarjoura, J.R., Humphrey, M.B., Nakamura, M.C., Seaman, W.E., Lanier, L.L., 2006. Cutting edge: inhibition of TLR and FcR responses in macrophages by triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 and DAP12. *J. Immunol.* 177, 2051–2055.
  77. Morrissette, N., Gold, E., Aderem, A., 1999. The macrophage— a cell for all seasons. *Trends Cell Biol.* 9, 199–201.
  78. Aygen EM, Aygen B, Sehmen E, Ba bu M, Do anay M. Genital kaynaklı sepsis: 40 olgunun de erlendirilmesi. *MN Klinik Bilimler* 1996;2:134-137.
  79. Do anay M. Sepsis tedavisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1998; 5:42.
  80. Gall JRL, Klar J, Lemenshow S, Saulnier F. A new simplifier acut physiology scor(SAPS II)based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270: 2957-2963.
  81. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:S562-S570.

82. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S527-S533.
83. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995; 20:143-158.
84. Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S534-S541.
85. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 1999;340: 207-213.
86. Trzeciak S, Dellinger P. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32: S571-S577.
87. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32: S495-S512.
88. Watanakunakorn C. A general survey of antibiotic treatment of staphylococcal septicaemia and endocarditis. *Scand J Infect Dis Suppl.*1983;41:151-157.
89. Gulberg RM, Homann SR, Phair JP. Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. *Rev Infect Dis* 1989;11: 74-85.
90. Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD. Enterococcal bacteremia: to treat or not to treat, a reappraisal. *Rev Infect Dis* 1991;13: 600-605.
91. Fontana R, Canepari P, Leo MM, Satta G. Mechanisms of resistance of enterococci to beta lactam antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:103-105
92. Elipoulos GM, Elipoulos CT. Therapy of enterococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9;118-126.
93. Kalager T, Solberg CO. Treatment of anaerobic septicemia. *Scand J Infect Dis, Suppl* 1995;46:96-100.
94. Doğanay M. Nosokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S (editörler). *Hastane enfeksiyonları*. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003;473-488.
95. Mechanisms of resistance in anaerobes and new developments in testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12:S117-S120.
96. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60-4
97. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Cistigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
98. Huemer G, Graninger W, Maurotz W. Bed-side infection screening of ICU patients using gram stained smears. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9:229-33.
99. Marshall JC, Walker PM, Foster DM, et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care* 2002; 6: 342-8.



100. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert FE. Plasma Level of a Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1: Its Diagnostic Accuracy in Patients with Suspected Sepsis *Ann Intern Med*. 2004;141:9-15.
101. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Tsaganos T, Koutoukas. Evidence for the Participation of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in the Systemic Inflammatory Response Syndrome After Multiple Trauma *J Trauma*. 2008;65:1385–1390
102. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2008) 27:375–383.
103. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study, *Critical Care* 2007, 11:R38 (doi:10.1186/cc5723).
104. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné C, Faure G, Bollaert PE, Levy B. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis *Crit Care Med* 2005; 33:792–796
105. How K, Chern H, Wu F, Wang M, Huang I, Lee H, Hsieh L. Expression of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 mRNA in a heterogeneous infected population, *Int J Clin Pract*, January 2009, 63, 1, 126–133
106. Barati M, Bashar FR, Shahrami R, Zadeh MH, Taher MT, Nojomi M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Systemic inflammatory response syndrome; C-reactive protein; Sepsis *J Crit Care*. 2009 Nov 13.
107. Li ZF, Bai XJ. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. Serum sTREM-1 correlates closely with ISS, TNF-alpha and onset of sepsis, indicating that it may play an important role in the development of sepsis in patients with multiple traumas 2009 Jan 1;47(1):51-3. Chinese
108. Routsis C, Giamarellos-Bourboulis E.J, Antonopoulou A, Kollias S, Siasiakou S, Koronaios A, Zakyntinos S, Armaganitis A, Giamarellou H, Roussos C. Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock? 2005 *Clin Experimental Immunology*, 142:62-67.
109. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation, *European Journal of Anaesthesiology* 2009, 26:504–507.

110. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med* (2009) 35:587–595.
111. Latour-Perez J, Alcalá Lopez A, García-García MA, Sánchez-Hernández J.F, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras J.A, Masia-Canuto M, Broch-Porcar M.J, Arizo-Leon D, González-Tejera M, Bonilla-Rovira F, Gutiérrez F. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: un estudio de cohortes. *Med Intensiva*. 2010. doi:10.1016/j.medin.2009.11.009.
112. Uzzan B, Cohen R, Nicholas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 7
113. Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Yamada H, Harada K, Satomura S. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study. *2008 J Infect Chemother* 14:244–249.
114. Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, Kotanidou A, Livaditi O, Augustatou C, Zervou M, Douka E, Theodorakopoulou M, Karagianni V, Douzinas E, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes. *Inflamm Res*. 2009 Mar;58(3):127-32