

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

YÜKSEK ATEŞ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN
TEDAVİ YÖNETİMİNDE, PROGNOZLARINI BELİRLEMEDE
VE MORTALİTELERİ ÜZERİNDE ETKİLİ OLAN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veysel AVCI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Mehmet Tahir GÖKDEMİR

ŞANLIURFA

2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

YÜKSEK ATEŞ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN
TEDAVİ YÖNETİMİNDE, PROGNOZLARINI BELİRLEMEDE
VE MORTALİTELERİ ÜZERİNDE ETKİLİ OLAN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Veysel AVCI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Mehmet Tahir GÖKDEMİR

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2016

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, bilgi birikim ve deneyimlerinden faydalandığım tez hocam ve ana bilim dalı başkanımız Doç. Dr. Mehmet Tahir GÖKDEMİR'e, diğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN ve Doç. Dr. Halil KAYA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışıp aynı yükü paylaştığım arkadaşlarım; Uzm. Dr. Leyla SOLDUK, Uzm. Dr. M. Akif DOKUZÖĐLU, Uzm. Dr. M. Sümer NİMETÖĞLU, Uzm. Dr. Fatih GÜNGÖRMEZ, Uzm. Dr. Ahmet Can DENİZ, Dr. Ramazan GİDEN, Dr. İbrahim Halil CEBE ve Dr. Yakup OFLAZ'a, acil servis hemşirelerimize, personellerimize ve diğer tüm kademelerdeki hastane personellerine,

Asistanlığa başlarken bizi karşılayan tüm samimiyetiyle her türlü idari işimize ön ayak olan başta Sayın Murat ALKAN ve Sayın Tevrat ZERAY olmak üzere tüm dekanlık personellerine,

Her zaman her koşulda yanımda olan ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli annem, babam, abim ve ablalarım

Teşekkür ederim

Dr. Veysel AVCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateş	3
2.1.1. Lokal EP Oluşumu	7
2.1.2 MSS Seviyesinde EP Salınımı	8
2.1.3 Membrana Bağlı Sitokinlerin Endoteli Uyarması	9
2.2. Enfeksiyon Hastalıkları	9
2.2.1. Bakteriyemi ve Septisemi	9
2.2.1.1. Bakteriyemi İle İlgili Tanımlamalar	10
2.2.1.2. Kontaminasyon	10
2.2.2. Sepsis	11
2.2.2.1.Tanımlamalar	11
2.2.2.2. Fizyopatolojisi	14
2.2.2.3. Sepsis Kliniği	18
2.2.2.4. Tanı	19
2.2.2.5. Mortalite	21
2.2.2.6. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler	21
2.2.2.7. Tedavi	22
2.2.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları	22

2.2.3.1. Tanımı ve tarihçesi	22
2.2.3.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji	23
2.2.3.3. Klinik belirti ve bulgular	26
2.2.3.4. Tanı	27
2.2.3.5. Tedavi	28
2.2.3.6. Komplikasyonlar	29
2.2.3.7. Prognoz	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1 Hasta grupları	31
3.2 İstatistiksel Analiz	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54

Tablo-1:	Endojen pirojenleri uyaran etkenler.	5
Tablo-2:	Menenjitte Neden Olan Etkenler (86).	25
Tablo-3:	Normal BOS Bulguları (79)	27
Tablo-4:	Menenjitli Hastalarda BOS Bulguları (79)	27
Tablo-5:	Hastaların Tedavi Gördükleri Servislere Göre Dağılımları	33
Tablo-6:	Hastaların İlk Başvuru Şikayetlerine Göre Dağılımları	34
Tablo-7:	Hastalarda Ek Hastalık Mevcudiyetinin Dağılımı	34
Tablo-8:	Hastalarımızın Bazı Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
Tablo-9:	Hastaların Biyokimya Verilerinin Dağılımı	40
Tablo-10:	Hastaların Tanılarına Göre Elektrolit Belirteçlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo-11:	Hastaların Hemogram Belirteçlerinin Karşılaştırılması	45

Şekil-1: Ateş Patogenezi

8



Grafik-1: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Ateş Dağılımı	35
Grafik-2: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Sistolik Basınç Dağılımı	37
Grafik-3: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Diastolik Basınç Dağılımı	37
Grafik-4: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Yaş Dağılımı	38
Grafik-5: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Nabız Dağılımı	38
Grafik-6: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Saturasyon Dağılımı	39
Grafik-7: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda AST Değerlerinin Dağılımı	41
Grafik-8: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda ALT Değerlerinin Dağılımı	41
Grafik-9: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda CRP Değerlerinin Dağılımı	42
Grafik-10: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Sedim (1/2 Saat) Değerlerinin Dağılımı	42
Grafik-11: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Sedim (1 Saat) Değerlerinin Dağılımı	43
Grafik-12: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda WBC Değerlerinin Dağılımı	46
Grafik-13: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda MCV Değerlerinin Dağılımı	46

KISALTMALAR

MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
AH/PO	: Anterior Hipotalamus/Preoptik
EP	: Endojen Pirojenler
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IFN	: İnterferon
OVLT	: Organum Vasculosum Lamina Terminalis
MİP-1	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1
CRF	: Kortikotropin Releasing Faktör
LPS	: Lipopolisakkarid
PCT	: Prokalsitonin
USG	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
HSV	: Herpes simpleks virüs
SİE	: Sepsis ile ilişkili ensefalit
LP	: Lomber ponksiyon
CRP	: C-reaktif protein
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı

ÖZET

Yüksek Ateş İle Acil Servise Başvuran Hastaların Tedavi Yönetiminde, Prognozlarını Belirlemede Ve Mortalitetleri Üzerinde Etkili Olan Faktörler

Dr. Veysel AVCI
Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve amaç: Her insan hayat boyunca birçok kez ateş ile karşı karşıya kalırken daha seyrek olarak da hayatı tehdit edecek kadar önemli ateşli hastalıklara maruz kalmaktadır. Bakteriyemi ve sepsis bugün bile hala en geliştirilmiş antibiyotikleri ve en ileri tedavi olanaklarına rağmen ölümcül varlığını sürdürmektedir. Bakteriyemi ve sepsis tedavisi giderek artan maliyeti yüksek bir süreci gerektirmektedir. Bu nedenle özellikle dahili branşlar bünyesinde yer alan yoğun bakımların, enfeksiyon hastalıkları kliniğinin ve acil servisin entegre halinde çalışması ve buradaki hemşirelik hizmetlerinin kalitesi başarılı sonuç alınmasında son derece önemlidir (76). Çalışmamızda amaç, yüksek ateşle birlikte ortaya çıkan bakteriyemi ve sepsisli hastaların tanı ve tedavilerinin yönetimi, mortalitetleri üzerinde rol alan faktörleri retrospektif olarak irdelemek, bakteriyemi ve sepsis arasında tedavi ve prognoz açısından ortaya çıkan farklılıkları ortaya koymaktır.

Materyal ve metod: Ocak-2013 ile Aralık-2015 tarihleri arasında, yüksek ateş ile acil servisimize başvuran ve sepsis (60) ,bakteriyemi(140) tanısı alan 200 hastanın elektronik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS Windows Versiyon 20 kullanılarak yapıldı. Çalışmanın kategorik değişkenleri için Ki-kare testi (2), sürekli değişkenleri için ise student t testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 60(%30)'ı sepsis, 140(%70)'i bakteriyemiden oluşmaktadır. Sepsis hastalarında bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında ateşin daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Sepsis hastalarında yatış süresi bakteriyemili hastalara göre daha fazla iken ($p<0,001$), sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması daha düşüktü (sırası ile, $p<0,001$; $p=0,005$). Sepsis hastalarında GKS ($p=0,010$),

glukoz (p=0,004),albümin (p=0,002) , kalsiyum (p=0,007) ve PCT(p=0,034) değerlerinin değerleri daha düşük idi.

Sonuç: Sepsis hastaları hastanede daha fazla yatmışlardır. Hemodinamik ve laboratuvar olarak sepsis hastaları bakteriyemi hastalarına göre daha anstabil seyretmektedir. Sepsisli hastalar yoğun bakım şartlarında tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek Ateş, Sepsis,Baktriyemi,Acil Servis



ABSTRACT

The crucial factors that impact on determining the management of treatment, the prognosis and the mortality of patients admitted to the emergency service with fever

Veysel AVCI, MD

Specialty Thesis, Department of Emergency Medicine

Introduction and aim: Every human beings are confronted with fire many times during their lives, but, they are rarely exposed to significant levels of febrile illnesses that threatened their life. Despite being the most advanced treatment options and most improved antibiotics, bacteremia and sepsis still continues its deadly presence. The increasing cost of bacteremia and sepsis treatments require a high process. For that reason, the integrated works between intensive care units within internal branches, infectious diseases clinic and emergency service as well as the quality of nursing care in these clinics may become extremely important in obtaining successful results (76). In this study, it is aimed at management of diagnosis and treatment for the bacteremia and sepsis patients that emerged with high fever, retrospective examination of factors that play a role on mortality and revealing differences between bacteremia and sepsis in terms of the treatment and prognosis.

Materials and methods: Electronic data of totally 200 patients admitted to our emergency service in between December 2015 and January 2013 with high fever and diagnosed with sepsis (60) and bacteremia are analyzed retrospectively. Statistical analyses are performed using SPSS Windows –version#20. Chi-square test (2) is utilized for categorical variables and Student t test is used for continuous variables of the study. Significance is evaluated at the rate of $p < 0.05$.

Results: Sixty patients (30 %) are diagnosed to be sepsis and the rest, 140 (70%), are bacteremia. Sepsis patients are observed to have lower fever compared to those with bacteremia and it was statistically meaningful ($p < 0.001$).

Duration of hospitalization in patients with sepsis was higher than the patients' with bacteremia ($p < 0.001$), however, their average systolic and diastolic blood pressures were lower (respectively, $p < 0.001$; $p = 0.005$). The following values were lower in sepsis disease case; GCS ($p = 0.010$), glucose ($p = 0.004$), albumin ($p = 0.002$), calcium ($p = 0.007$) and PCT ($p = 0.034$).

Conclusions: Sepsis patients have longer hospital stay. sepsis patients seem to be more unstable than bacteremia in terms of hemodynamic and laboratory conditions. Sepsis patients should be treated in intensive care.

Key words: High fever, sepsis, bacteremia, Emergency department



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Yüksek ateş, enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıktığı gibi neoplaziler, kolajen doku ile ilgili hastalıklar, medikal ve medikal olmayan ilaçlar gibi enfeksiyonun sebep olmadığı durumlar nedeni ile de ortaya çıkabilir. Enfeksiyona bağlı ateş patogenezinde ve etyolojisinde organizmaya girerek patolojiye sebep olan mikroorganizma,mikroorganizmalar ya da onların ürünleri (bakteriyel ürünler, endotoksik maddeler, lipopolisakaridler...) ile aktivasyona uğrayan periferik mononükleer fagositlerden pirojenik (ateş oluşturan) sitokinlerin salınması (tümör nekroz faktörü, TNF- α ; interlekin-1 β (IL-1 β) ve IL-6) rol oynamaktadır (1).

Enfeksiyon hastalığı bir mikroorganizmanın ateş, kusma, halsizlik gibi bulgular vermesi durumudur. Enfeksiyon hastalıkları genellikle ve özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadırlar. Enfeksiyon hastalıklarına maruz kalmış hastalar doğru, zamanında,yerinde ve yeterince tedavi edildiklerinde çoğunluğu hiç bir sekel bırakmadan tam şifa bulmaktadırlar. Bu hastaların kliniklere ilk başvuru nedenleri arasında en sık yüksek ateş yer almaktadır (2,3).

Yüksek ateşli bir veya birden fazla vakaya yaklaşımda çok dikkatli bir öykü alınması, fiziki muayenenin iyi bir şekilde yapılması,akabinde fiziki muayenenin iyi değerlendirilmesi ve yorumlanması (ateşin sınırlandırılmış belirtilerle birlikte olup olmadığı), elzem laboratuvar tahlillerinin yapılması önemlidir. Ateşin hızlıca başlaması, vakanın(hastanın) görüntüsü ve görünümü, ateşin yüksekliği ya da şekli, ateş ile beraber klinik bulgular veya laboratuvar sonuçları genellikle olası sebebi göstermektedir (1).

Vücudun en önemli savunma mekanizmalarından biri enfeksiyonlara karşı üretilen ateştir. Bu bakımdan ateşin oluşum şekli, derecesi, eşlik eden hastalıklarla birlikte oluşturduğu klinik tablo savunma sisteminin önemini daha da arttırmaktadır. Çünkü ateş protein denaturasyonuna kadar varan bir dizi olaylar zincirini beraberinde getirmektedir.

Her insan hayat boyunca birçok kez ateş ile karşı karşıya kalırken daha seyrek olarak da hayatı tehdit edecek kadar önemli ateşli hastalıklara maruz kalmaktadır. Ateş ve

ateşli hastalıklar genel bir kırgınlık tablosundan başlayıp konvülziyondan, döküntülü hastalıklara kadar ilerleyen ve neticede sepsise varabilen tablo oluşturabilmektedir. Neticede multiorgan yetmezliğinin ortaya çıkabildiği sistemik doku hasarı meydana gelebilmektedir (4).

Bakteriyemi ve sepsis bugün bile hala en geliştirilmiş antibiyotikler ve en ileri tedavi olanaklarına rağmen ölümcül varlığını sürdürmektedir. Örneğin yara yeri enfeksiyonuna bağlı ölümlerin %75'inde enfeksiyonun primer veya majör etken olduğu hesaplanmıştır. İleri safhalarda enfeksiyonun yayılması ve savunma sisteminin yetersiz kalması sepsise zemin hazırlar (5).

Hastaların tedavisi çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Bakteriyemi ve sepsis tedavisi giderek artan, maliyeti yüksek bir süreci gerektirmektedir. Bu nedenle özellikle dahili branşlar bünyesinde yer alan yoğun bakımların, enfeksiyon hastalıkları kliniğinin ve acil servisin entegre halinde çalışması, buradaki hemşirelik hizmetlerinin kalitesi başarılı sonuç alınmasında son derece önemlidir (4).

Son yıllarda, yoğun bakım koşullarının iyileştirilmesi ve tedavi kalitesindeki ilerlemeler bakteriyemili ve sepsisli hasta mortalitesinin azalmasını desteklemiştir (6).

Çalışmamızdaki amaç kliniğimizde yüksek ateş ile başvuran bakteriyemi ve sepsis tanısı alan hastalara yaklaşım, yüksek ateşle birlikte ortaya çıkan bakteriyemi ve sepsisli hastaların tanı ve tedavilerinin yönetimi, mortaliteleri üzerinde rol alan faktörleri retrospektif olarak irdelemektir. Bu irdeme sonucunda bakteriyemi ve sepsis hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırmalı olarak incelenmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateş

Organizmanın sıcaklığının düzenlenmesi, ısı enerjisinin oluşturulması ve kaybı arasındaki denge ile sağlanmaktadır. İnsanın vücut sıcaklığı hipotalamustaki ısı düzenleyen merkezin kontrolü altındadır. Bu merkez üçüncü ventrikülün tabanında yerleşmiş olup, ön hipotalamusun preoptik bölgesindedir. Vücut sıcaklığını düzenleyen bu merkez periferde yer alan sıcak ve soğuk nöron reseptörlerinden gelen sinyallerle vücut ısısını kontrol eder. Eğer hipotalamik ayar noktasının (setpoint) artması neticesinde vücut sıcaklığı normal günlük değişkenliğinin üzerine çıkacak şekilde yükselir ise ateş meydana gelir (1).

Tarihin ilk dönemlerinden beri, ateş insanoğlunun dikkatini çeken klinik bir semptom olmuştur. Milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat ateşin önemini kalbin periferde meydana getirdiği pulsasyon(nabız) un sayısına,hızına ve yüksekliğine bağlamıştır.Dolayısıyla hastanın hissiyatına ve hissettiklerinin kliniğine yansımalarına göre tahminlerde bulunmuştur. Milattan sonra ikinci yüzyılda ise Galen insan organizmasında nemlilik ve kurulukla beraber sıcak ve soğuktan oluşan 4(dört) nicelik ve niteliğin olduğunu düşünmüştür ve bunların oranının kişinin sağlığını belirleyeceğini tahmin etmiştir. Milattan sonra ellinci yıllarda Romalı Celsus organizma ısısının ateşe spesifik olmadığını ve yazın sıcak havalarda bile vücut ısısının yükselebileceğini ileri sürmüştür. Türk hekimlerinden Razi, (MS 10.yy başlarında) ateşin aslında bir hastalık olmadığını, vücudun hastalığı atmak için bir mücadelesi olarak ateşin yükseldiğini belirtip ateşli hastalıklarda soğuk su tedavisini hayata geçirmiştir. İbni Sina ise onbirinci yüzyılda ateşin kalbin içinde yanarak başlayıp, ruh, atardamar ve toplardamardaki kan vasıtasıyla tüm vücuda yayıldığını, bu yayılmanın vücudun ve organların doğal işleyişlerini bozduğunu, neticede ortaya çıkan sıcaklık ve ısının da halsizliğe sebebiyet verdiğini haber vererek ateşi patolojik ve semptomatik olarak iki unsurdan oluşturmuştur. 17. ve 19. yüzyıllar arasında ateşin kimyasallardan kaynaklandığına ve kandaki anaerobik solunumdan oluştuğuna inanılıyordu. Ateşin meydana gelmesini anlatan, gösteren ve ortaya koyan çalışmalar son 70-80 yıl içinde yapılarak ortaya konmuştur ve hala sürdürülmektedir . Ateş pirojenikler aracılığıyla, vücut ısısının normal olarak sürdürülmekte olan seviyesinin üzerine çıkması şeklinde ifade edilebilir. Sağlıklı bir organizmada vücut ısısı aksiller bölgede 36.5°C in, oral bölgede 37°C nin ve rektal bölgede 37.5°C in altındadır. Organizma

ısısının ritmi diürnaldır. Ateş öğleden sonrası 15.45-17.45 sularında en yüksek değere ulaşırken, öğleden öncesi 03.45-05.45 sularında en düşük değere iner. Öğlen sonrası ateş öğlen öncesi ateşinden yaklaşık 0.2-0.6°C daha yüksektir. Ateşli hastalıkların izleminde de bu durum böyledir. Organizmadaki ısıнын üretılme şekli besinlerdeki kimyasal enerjinin metabolizma yoluyla ve mekanik işleyişle ısıya dönüşümüyle olur. Dokulardaki oksidatif mekanizmalar daima ve belirli bir düzeyde ısı üretirler. Vücut ısısını oluşturan hiyerarşik yapının uzanımı şöyledir; anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki vücut sıcaklığını düzenleyen merkez başta olmak üzere hipotalamustan beyin sakı ve medulla spinalise uzanım vardır. Bu oluşum ısıya duyarlı sinirsel yapılar içerir ve çift ritimli ateşi ayarlar. Hipotalamus dışından hipotalamusa bu uzanım ile intikal eden bilgiler önce değerlendirilir, ardından efferent nöronlar vasıtasıyla vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon sağlanarak çevresel ısı toplamı, ısı kaybı ve/veya ısı üretimi yapılır (7,8).

AH/PO(Anterior hipotalamusun preoptik bölgesi) daki ısı ayarı-kontrol merkezi organizmanın alt kısımlarıyla götürücü nöronlar aracılığı ile bağlantı kurarken, vücuttaki tüm ısıya sensitif reseptörlerden getirici sinirler aracılığıyla sinyaller alır.

3(üç) tip nöron(sinirsel yapı) bulunmaktadır. Bunlar hipotalamik bölgede meydana gelen ısı farklılıklarına karşı verdikleri cevaba göre ayrılırlar:

1. Sıcağa duyarlı nöronlar (~%30): Organizmanın ısı kaybını düzenleyen gruptur. Solunumu ve terlemeyi beyin sakı aracılığıyla artırarak düzenleme yaparlar.

2. Soğuğa duyarlı nöronlar (<%5): Sıcağa sensitif nöronlardan sinaptik inhibisyon alırlar, dolayısıyla aslında soğuğa sensitif değildirler. Eğer anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki ısı düşerse sıcağa duyarlı nöronların inhibisyonu düşer ve soğuğa duyarlı nöronlar aracılığıyla tekrardan ısı üretimi başlar.

3. Isıya duyarsız nöronlar (>%60): Anterior hipotalamus preoptik bölgesinin ısı değişimlerinden pek etkilenmeyen nöronlardır. Sıcak ve soğuğa sensitif nöronlar arasında inhibisyon veya eksitasyon sağlayarak düzenleme yaparlar. Soğuğa sensitif nöronlara tonik sinaptik eksitator uyarılar verirler. Isı düzenlemesi dışında da birçok işlevleri vardır.

Sitokinler merkezi sinir sistemine kan ve sinirler aracılığıyla varmaktadır. Çevresel sinirlerin ateşin meydana getirilmesindeki rolleri günümüzde ortaya çıkarılmıştır. Bu konuda vagal ileti yolunun önemi büyüktür. Çünkü bu görevi yani bağışıklık sistemi ile serebrum arasındaki haberleşmeyi vagal getirici sistemin özellikle hepatik dalları üstlenmiştir. Sinirsel yol erken ateşli dönemde önemli olup geç ateşli dönemde önemsizdir (9-13).

Ön hipotalamusun preoptik bölgesi (termoregülatuar merkez) çok peptitli, protein yapısında polipeptit olan endojen pirojen (EP)'ler tarafından uyarılır. Bu uyarıya sebep enfeksiyon, travma, inflamasyon ve antijenik değişikliklerin konağı uyarılmasıyla konak tarafından EP lerin üretilmeleridir. EP lerin üretilmelerine sebep olanlara da ekzojen pirojenler denir. Bu pirojenler AH/PO bölgesindeki biyokimyasal olayları oluşturarak ateşi meydana getirirler. EP ler ekzojen veya endojen olsun bir çok maddenin monosit ve fagositleri uyarılmasıyla oluşur (7,14-17) (Tablo 1).

Tablo-1: Endojen pirojenleri uyaran etkenler.

Mikroorganizmalar (Riketsiyalar, Virüsler, Bakteriler, Mantarlar)
Peptidoglikanlar (bakteri duvarları)
Muramil peptidler (peptidoglikanların yıkım ürünleri)
Endotoksinler (lipopolisakkaritler)
Enterotoksinler (stafilokok kaynaklı A, B, C, D)
Toksik Şok Sendromu Toksin-1
Grup A beta hemolitik streptokok kaynaklı eritrojenik toksin
Kapsül polisakkaritleri
Tüberkülin
Antijen-antikor kompleksleri
Complemanlar (C5a-C3a)
Lenfosit salgıları (İnterlökin-2, İnterferon- γ)
Pirojenik steroidler (etiokolanolon, safra tuzları)
Medikal ilaçlar (penisilin, bleomisin)
Pirojenik sitokinler (IL-1, IL-2, TNF, interferon)

Fagosit ve monositlerden meydana gelen EP lere pirojenik sitokinler de denir. Antijenik uyarı sonucu oluşturulan sitokinler, öncelikle fagosit ve olgunlaşmış lenfositlerden üretilerek dışarı verilen hormona benzer çok peptitli proteinlerdir. Bu polipeptitlerden ateş oluşumunda rol alanlar iL-1(a,β), Tümör Nekroz Faktör-α,β (TNF), iL-6, interferon (iFN) dir. Bildiğimiz en etkin EP IL-1a ve IL-1β'tür. TNF ile IL-1 birbirine benzerdir. TNF, IL-1 oluşturulmasını sürdürerek ateşin devamına, 2,5-4,5 saat akabinde 2. ateş yükselmesine sebebiyet verir. Yine bu iki sitokin, IL-6 üzerinden etkilerini gösterir. IFN-α en güçlü pirojenik IFN dir. Hayvansal deneylerde verildikten 75-95 dk sonra monofazik ateşe sebep olmaktadır. Diğer etkin ve etkili EP şeklinde tahmin edilenler interlökin-2, GM-CSF, immün kompleksler, ürik asit kristalleri, kompleman 3a ve kompleman 5a dır (18-22).

Oluşan polipeptit yapısındaki bu moleküller çeşitli şekillerde serebral anterior hipotalamusun preoptik bölgesine ulaşır üçüncü ventrikülün anteroventral tarafına yerleşmiş olan özel damar yumağı içeren “Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT)” alanındaki perivasküler makrofajları uyarak prostoglandin E2 nin oluşumunu tetiklerler. Araştırmacılar arasında sitokinlerin kan beyin bariyerini hızlı ve etkin mi az ve yavaş mı geçtiği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Prostoglandin E2 veya sitokinler OVLT veya anterior hipotalamik bölgede de üretiliyor olabilirler. Ateşin meydana gelmesine sebep olan etkileşimler günümüzde hala net değildir. Kan beyin bariyerindeki serebromikrovasküler endotel hücrelerin ve perivasküler mikroglial ve meningeal fagositlerin dolaşan ekzojen ve EP lerin hareket ettikleri nokta oldukları dile getirilmiştir. Günümüzdeki şema ise ekzojen pirojenlerin kan yoluyla karaciğerdeki Kupffer hücrelerini (Kh) uarması ve Kupffer lerden çıkan sitokinlerin (periferik pirojenik uyarıların) duysal vagal getirici nöronlar aracılığıyla serebrumdaki gerekli yere varmasıdır (23-26).

Ateşi oluşturan can alıcı nokta prostoglandin E2 oluşumudur. Bu oluşum serebrumla birlikte ekzojen pirojenlerin uarmasıyla Kupffer hücrelerinde ve tüm fagositlerde meydana gelir. Dolayısıyla prostoglandin E2 çevresel pirojenlerin alternatifidir. Bu prostoglandinin reseptörleri karaciğer, abdomen vagal afferentler ile beraber tüm duysal sinirlerde bulunur. Bu prostoglandin (PGE₂) ateşin proksimal mediatörü olup lipopolisakkaritlerin etkilediği fagositlerden COX-2 aracılığı ile sentezlenir. Yani sentezi araşidonik asit tarafından değildir. Hipotalamusun preoptik bölgesinde ısı düzenleyici merkeze etkisini kuvvetlice gösterir ve ısı artışına sebep olur. Dolayısıyla COX inhibitörleri (NSAID) PGE₂ sentezini engelleyerek ateş oluşumunu önlerler. PGE₂ sentezinin günümüzde beyinde meydana geldiği düşünülmektedir. En büyük kaynağı

endotelial hücrelerdir. Ekzojen ve endojen pirojenler COX-2 yi aktive ederler. Çünkü bu enzim serebrumda ateş oluşumunda büyük bir role sahiptir. Ayrıca prostoglandin E₂ anterior hipotalamusu etkileyerek ısı düzeyini belirlenmiş sınırlara indirir. Neticede ısı oluşumunu ve periferik damarsal tonus kontrolünü sağlayan serebral merkez uyarılır. Sinirsel uyarı yoluyla bu durum çevreye aktarılır ateş çıkar. Isı oluşumu organizmanın hareketlenmesi, miyozitlerin aktivasyonu ile sağlanırken diğer yandan sempatik sinir sistemi ile damarların vazokonstriksiyonu yoluyla depolanır. Artan vücut ısısı hipotalamus kontrolünde yeni sınırlar içinde tutulur.

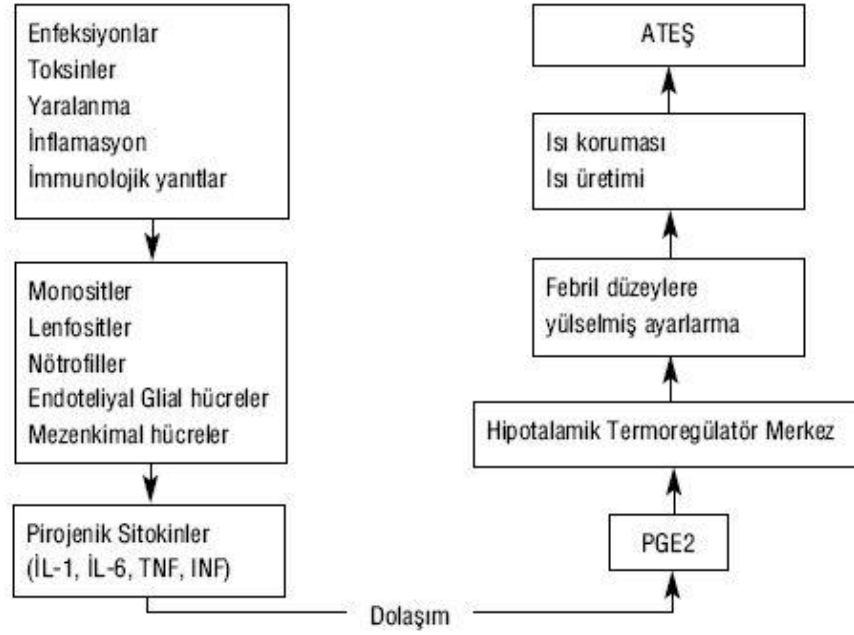
Günümüzde prostoglandin E₂ etkisi dışında başka bir etkiyle direkt olarak termosensitif ve pirojen sensitif sinirleri uyaran Makrofaj inflamatuvar Protein-1 (MiP-1) adı verilen çok güçlü bir endojen pirojen de bulunmuştur.

Genel olarak ateş 41 dereceyi geçmez. Çünkü vücutta ısı artarken aşırı artmasını engelleyen ve endojen kriyojenik maddeler olan arginin-vazopressin, acth, a-msh ve CRH gibi hormonlar salgınır. Ateşte üst sınırını düzenleyen mekanizmalar hala net olarak anlaşılmamış olup sinir hücrelerinin intrinsik özelliklerine ya da ısıya duyarlı sinirler üzerinde pirojeniklerin etkilerini bloke eden endojen antipiretik maddelerin var olduğuna inanılmaktadır (27-30).

Buraya kadar ateş patogenezinde orijinal yol üzerinde durduk. Bunun dışında, ateş patogenezinde açıklanamayan noktaları da tamamlayıcı olarak farklı alternatif modeller de ileri sürülmüştür: (Şekil 1)

2.1.1. Lokal EP Oluşumu

Laboratuar deneylerinde Lipopolisakkarid (LPS) enjeksiyonunun ardından kanda sitokinlerin ortaya çıkmasından daha da önce ateşin ortaya çıktığı görülmüştür.



Şekil 1. Ateş patogenezi (Charles A.Dinarelo'dan).

Bununla birlikte salmonellal enfeksiyon, Nedeni Bilinmeyen Ateş, *P.carinii* pnömonisi gibi bazı vakalarda dolaşımda EP bulunamamaktadır. Sitokinlerin dolaşımda bulunma süresi septik şoklu vakalarda çok kısadır. EP lerin dolaşıma çıkmasına müteakip yüksek düzeylerde antiinflamatuvar sitokinler kana salınmaktadır. Bunların neticesinde enfekte organizmalarda lokal bir şekilde oluşturulan proinflamatuvar sitokinlerin pirojenik özellikleri olan tip II fosfolipaz A₂ (PLA₂) ye benzer ikincil mediatörlerin salınımını indüklediği, fosfolipaz A₂ nin de OVLT düzeyinde prostoglandin üretimini uyardığı ileri sürülmüştür. Başka bir mekanizma da ateşin karaciğerdeki vagal nöron terminallerinin lokal olarak üretilen sitokinler aracılığıyla uyarılmasıyla indüklenmesidir. Bu uyarılar vagal getirici lifler yoluyla serebrumdaki OVLT ye ulaşarak noradrenerjik sinirlerden salınan noradrenalinin prostoglandin salınımını uyarması yoluyla olur.

2.1.2 MSS Seviyesinde EP Salınımı

Proinflamatuvar sitokinler sadece çevresel dokularda değil, aktif monositlerin endotel hücrelerine yapışması veya ekzojen pirojenlerin direkt uyarılmasıyla organum vasculosum lamina terminalis endotelinde de oluşturulabilmektedir.

2.1.3 Membrana Bağlı Sitokinlerin Endoteli Uyarması

İnterlökin-1a ve TNF(Tümör Nekrozis Faktör) aktif monositlerin yüzey membranında yer alabilmektedir ve organum vasculosumdaki endoteller aracılığı ile sitokin salınımına neden olabilmektedir .

Neticede ateş patogenezi bundan önce ifade ettiğimiz klasik veya alternatif modellerden bir veya bir kaçı ile açıklanamaz. İhtimaldir ki etkene ve oluşan enfeksiyon hastalığına bağlı olarak klasik veya alternatif modeller değişik oranlarda patogeneze katkıda bulunmaktadır (31-33).

2.2. Enfeksiyon Hastalıkları

Enfeksiyonu tanımlayacak olursak toplumlarda görülen çok sayıda mikroorganizma veya helmint klinik bulgu, semptom vermeksizin insan ya da hayvan organizması üstünde yaşayabilir, gelişebilir ve çoğalabilir. Bu mevzu bir enfestasyon veya enfeksiyon(infeksiyon)dur. Enfeksiyon hastalığı ise; mikroorganizma ya da helmintin ateş, emezis, kırgınlık, yorgunluk gibi şikayetleri oluşturması durumu ve bu durumların kliniğe yansımadır.

Tıbbiyedeki ve bilimsel alanlardaki gelişmelere rağmen enfeksiyon hastalıkları yeryüzünde, genellikle de sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyi düşük, gelişmekte olan ülkelerde en çok görülen hastalıklar arasında yerini korumaktadır. Ayrıca bu ülkelerdeki en önemli mortalite ve morbidite sebepleri hala enfeksiyon hastalıklarıdır. İleri düzey uluslarda dahi pnömokokların neden olduğu zatürre(pnömoni) gibi enfeksiyonlar en çok öldüren 10 hastalık arasındadır. İnfeksiyon hastalıkları çoğu özellikleri bakımından diğer hastalıklardan ayrılırlar. Çünkü çoğunun tedavisi teorikte imkanlar dahilinde olup; doğru,zamanında,yerinde ve yeterince tedavi edildiklerinde hastaların büyük bir kısmı sekelsiz iyileşmektedir.

2.2.1. Bakteriyemi ve Septisemi

Bakteriyemi canlı bakterilerin dolaşım sisteminde dolaşmaları anlamında kullanılan bir terimdir. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur. Belirti, bulgu ve semptomlar mevcut iken farkındalık oluşturabilir, ama daima aynı değildir. Arada bir hastalık seyri subkliniktir. Septisemi (sepsis) ateş, terleyerek titreme, kırıklık, taşikardi, aşırı ventilasyon ve intoksikasyon

veya halsizliğin de olduğu bir klinik sendromdur. Dolaşımdaki mikroorganizma-bakterilerin makrofajlarca yok edilme kapasitesini aşan bir seviyede çoğalması sepsis olarak tanımlanır. Semptomlar ve bulgular mikrobik toksinler ve/veya inflamasyon yapan bağışıklık sistemi hücrelerinden salınan sitokinler sebebiyle oluşur (34,35). Günümüzde, sepsiste sitokinlerin immünoestimülasyonlarının yanı sıra bir takım immünoşüpresif olayların rolünde de olduğu bilinmektedir.

2.2.1.1. Bakteriyemi İle İlgili Tanımlamalar

1. Bakteriyemik Epizod: Tek vakadan alınan 1 ya da daha fazla kan kx ünün en az birinden bakteri-mikroorganizma izolasyonu bakteriyemik epizod adını alır. Eğer daha önceki kan kx ü pozitif ise ve 2(iki) tam gün sonra alınan kan kx ü de pozitif gelirse bu yeni bakteriyemik epizod olarak kabul edilir (36).

2. Polimikrobiyal Bakteriyemi: Kan kx ünde tek bakteriyemik epizotta 1'den çok mikroorganizmanın saptanması polimikrobiyal bakteriyemi olarak kabul edilir.

3. Gerçek Bakteriyemi: Gerçek bakteriyemi vakadan elde edilen kan kx deki üremenin klinik olarak da anlamlılık arzemesi anlamına gelir. 9 saat ve üzerinde ateş, lökosit yüksekliği vb. durumlar bu vakalarda (gerçek bakteriyemi saptanan hastalarda) görülür ve kaynak ihtimali lehine şüphelendirir (36).

2.2.1.2. Kontaminasyon

Eğer vakadan alınan kan kx örneğinde tesbit edilen patojen ile vakanın klinik bulguları uyumsuzsa veyahut alınan birden fazla kan kx sonuçlarından sadece birinde patojen ürerse işte o zaman kontaminasyondan söz edilir. Gereksiz medikal tedavi, hospitalizasyonun uzaması, gereksiz radyolojik ve laboratuvar tahlillerinin alınmaması için önem arzeder.

Daimi süreçlerde alınan kan kx ünü klinik olarak değerlendirmek genellikle zordur. Uygun koşullarda kan kx ü alındığı halde kontaminasyon oluşabilir. Dolayısıyla pozitif kan kx ü kontaminasyon(bulaş)ca incelenirken öykü, muayene, organizmanın ısısı, lökositlerin düzeyi ve inflamasyon markırlarının değerlendirilmesi gereklidir. Kontaminasyon oranları kliniklere göre değişebilmektedir.

Bakteriyeminin ortaya çıkmasında yaş, bazen cinsiyet, altta yatan hastalık, tıbbi girişimler vs. önemlidir. Örneğin prematür bebekler bakteriyemi yönünden risklidir. Ayrıca hastada malign hastalık varlığı, diyabetes mellitus, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, bağışıklık sistemi hastalıkları, ciddi yanık ve dekübit ülserleri gibi normal deri bariyerinin bozulduğu durumlar bakteriyemi için hazırlayıcı faktörlerdir. Bakteriyemi için risk oluşturan işlemler damar içine katater yerleştirilmesi, özellikle gastrointestinal ve genitoüriner sistem cerrahisi ve endo-kolonoskopik girişimlerdir (37,38).

Mikroorganizmaların kan dolaşımından yok edilmesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Sağlıklı konakta, bakterilerin ani bir akını çoğunlukla yarım saat veya 45 dakka içinde kandan temizlenir. Karaciğer ve dalak bakterilerin temizlenmesinde primer rol oynarlar; intravasküler nötrofillerin ise çok küçük bir rolü vardır. Kapsüllü bakterilerin elimine edilmesi daha zordur fakat spesifik antikorlar (opsoninler) temizlemeyi artırır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır. Çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler (39,40).

2.2.2. Sepsis

2.2.2.1. Tanımlamalar

Sepsis ve ilgili sendromlar gerek mortalite ve morbiditeyi artırmaları, gerekse ciddi bir mali-maddi yük getirmeleri dolayısıyla önemli sağlık sorunlarıdır. Üzerinde yapılan çok sayıda araştırmaya karşın sepsis için son yıllara dek tanımlamada karışıklık yaşanmıştır. Bu karmaşayı önlemek için 1992 yılında Society of Clinical Care Medicine Consensus Conferance (ACCP/SCCM) toplantısında sepsis ve ilgili terimlere aşağıdaki ortak tanımlamalar getirilmiştir (41).

Sepsis ile ilgili tanımlamalar gerek hastalığın seyri gerekse tedavisi ile ilgili süratli gelişmelerden ötürü yetersiz kalmıştır. Ancak günümüze yakın senelerdeki revizyonlar akabinde en fazla kabul gören tanımlamaları şu şekilde ifade edebiliriz (41-47);

Enfeksiyon: Hastalık yapıcı bakteri ve/veya mikroorganizmaların dolaşımda

bulunması yahut aslında sterilli dokulara geçişi ve buna karşı oluşan yanıt sonucu gelişen durumdur. Bu ifade bindokuzyüzdoksaniki senesinde yapılan Consensus toplantısında (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee) kullanılan ifadedir. Ama misalen; Kolonun steril olduğu *Klostridium difficile*'ye bağlı kolonik enfeksiyon incelendiğinde, tanının noksanlıkları ortaya çıkmakta ve enfeksiyon ifadesine uymamaktadır (48).

Bakteriyemi: Tanısının kesin olarak kan kx ü ile konduğu canlı bakterilerin dolaşım sisteminde dolaşmalarıdır.

SIRS (sistemik inflamatuvar cevap sendromu): Enfeksiyonla bağlantılı veya enfeksiyon bağımlı olmayan herhangi bir sebeple (iskemi, pankreas iltihabı, travmaya sekonder doku harabiyeti, hemorajik-hipovolemik şok... vs.) meydana gelen sistemik inflamatuvar yanıttır. Her enfeksiyon sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olmaz. Bilakis sırs tablosunda da enfeksiyon olmayabilir. İnfeksiyon nedeniyle oluşan sırs ise sepsis adını alır. SIRS tanımı 2001 Uluslar Arası Sepsis Tanımları Konferansı'nda 1992 toplantısındaki benzer önerilerle yeniden kabul edilmiştir (47,48). Aşağıdakilerden 2 ve/veya daha fazla belirtinin tesbit edilmesi sırs'ı tanımlamak için yeterlidir;

A)Vücut sıcaklığının $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ olması,

B)Kalp atım sayısının $> 90/\text{dakika}$ olması,

C)Solunum sayısının $> 20/\text{dakika}$ üzerinde olması veya PaCO_2 'nin $< 32 \text{ mmHg}$ olması,

D)Kan lökosit düzeyinin $> 12.000/\text{mm}^3$ üssü veya $< 4.000/\text{mm}^3$ altı olması veya periferik kan yaymasında %10'dan fazla bant(blast) formunun bulunmasıdır.

Bu konudaki çalışmaların sınırlı olması göz ardı edilmemeli ve tanıyı koyarken vakanın kliniğiyle beraber, dolaşımda interlökin (IL)-6, prokalsitonin veya C-reaktif protein (CRP) yükselmesi dikkate alınarak yukarıdaki belirtilere eklenebilir.

Sepsis: Canlının herhangi enfeksiyon etkenine yönelik verdiği sistemik

enflamasyon yanıtıdır. Buradaki yanıt patojenlerin kendisi veya salgıladığı maddelere karşı organizmanın verdiği sistemik enflamatuvar yanıtıdır (42,48).

Ağır sepsis: Sepsis tarafından tetiklenmiş organ disfonksiyonunun bulunduğu organizmal fonksiyon bozukluğu, tetiklenmiş doku hipoperfüzyonu (mental durum bozukluğu, oligüri, anüri, laktik asidemi) veya tansiyon düşüklüğü (sistolik arteryel kan basıncı < 90 mmHg veya 40 mmHg oranında azalma) belirtilerinin olduğu tablodur. Marshallce oluşturulan tanımlar veya “Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)” ölçütü organ disfonksiyonu veya organ fonksiyon bozukluğu için kullanılabilir (49,50).

Ağır Sepsis Tanı Kriterleri

1. Sepsis tarafından tetiklenmiş doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (enfeksiyonla birlikte aşağıdakilerden herhangi biri)
2. Sepsis tarafından tetiklenmiş hipotansiyon
3. Yüksek laktat değerleri
4. Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla süre içerisinde idrar çıkışının 2,0mg/dL
5. Bilirubin >2mg/dL
6. Trombosit sayısının 15 000 altında olması.

Septik şok: Yeterli (kafi miktarda) volüm yüklenildiğinde dahi laktik asidemi, oligüri, anüri, akut mental değişiklik, ağır mental bozukluk gibi bazı perfüzyon bozukluğu belirtilerinin tansiyon düşüklüğü ile devam etmesi durumudur. Burdaki hipotansiyondan kasıt başkaca hipotansiyon sebepleri olmadan ortaya çıkan, uygun hidrasyon verilmesine rağmen sistolik kan basıncının 90 mmHg nin altında olması, ortalama arteryel basıncın 60 mmHg nin altında veya sistolik kan basıncının ilk başta bilinen kan basıncından 40 mmHg’den daha fazla düşmüş olması durumudur (49).

MODS (multiorgan sistem yetmezliği): İlerlemiş sepsis dönemlerinde ortaya çıkan, mortalite, morbidite ve fatalitesi çok yüksek bir tablodur. Müdahale edilmediği takdirde hemodinamik durum daima unstabil seyreder (42,48,50).

2.2.2.2. Fizyopatolojisi

Enfeksiyon etkeninden, kana bulaşan patojen, patojenler ya da ürünleri bakteriyemiye meydana getirir. Fakat bu maddelerin kana karışması sepsis için kafi gelmez. Dikkate alınması gereken husus organizmanın bağışıklık sisteminin verdiği yanıtıdır. Yanıtı oluşturan ise vücuttaki hedef doku hücrelerinden salgılanan mediatörlerdir. Ne hazindir ki bu medyatörler vücudu savunurken, sepsis esnasında vücuda zarar verirler (42).

Gram (-) sepsiste en çok irdelenen ekzojen molekül endotoksin olup gram (-) bakterinin dış hücresel duvarında bulunan lipopolisakkarid molekülünün lipid A formudur. Organizmanın enfeksiyona yönelik inflamatuvar yanıtı olan sepsis, vücuttaki mediatörlerin ortaya çıkardığı birtakım klinik, hematolojik, inflamatuvar ve metabolik kaskattan meydana gelir. Normalde enfeksiyona karşı savunma bakteriyel yapılarla çatışmayla olur. Bu esnada salınan mediatörlerin biyolojik aktivitesi, spesifik inhibitörlerin denetimine tabiidir. Sepsis olayı çok farklı olup farklı medyatörlerin yapımında bir dünya farklılık vardır. Dengenin bozulması hücresel tepkimelerin ileri derecede bozulmasına bağlıdır. Dolayısıyla proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreç arasındaki dengesizlik-eşitsizlik sendromu şeklinde de sepsis tanımlanabilir (51-55).

Sepsisi oluşturan moleküllerin öncülerinden biri gram olumsuz bakteri hücre duvarı elemanlarından olan ve yıllar öncesinden bilinen lipopolisakkarit yapıdaki endotoksinlerdir. Gram olumsuz bakteri duvarının en dışında bulunan LPS tabakası lipid-A, cor polisakkaridi ve O antijeninin bileşiminden meydana gelmiştir. Gram olumsuz bakterilerde ateş, enterit, sıvı kaybı ve şoka sebep olan endotoksinojenik yapı ise doymuş yağ asitlerinden meydana gelmiş olan lipit-A dır ve bu molekül lipopolisakkaritin kilit taşıdır. Hızlı hücre büyümesi veya hücre yıkımı sırasında ortaya çıkınca bir dizi olayı başlatan endotoksin hücre membranında kaldığı süreçte aktif değildir. Lipid-A'ya kovalen bağlanan polisakkarit yapısıdır. Lipit-A, farklı bakteri gruplarında farklı oranda bulunur. Misalen; Enterobacter familyasında fazla oranda bulunurken, daha az bulunduğu familya Pseudomonaslardır. Laboratuvar deneylerinde hayvanlara verilen lipit-A'nın pürifik hali öldürücü şoka yol açmaktadır (43,44,47,56,57).

Fagositler ve polimorf nüveli lökositlerden sitokin salgılanması, compleman kaskadının aktifleşmesi, pmnl ve endotel hücrelerdeki adhezyon kapasitenin yükselmesi lipit-A ve lipopolisakkaritlerce oluşturulan inflamatuvar tetikleyici durumlardır. Gram olumlu ve gram olumsuz mikroorganizmalarca oluşan sepsiste inflamasyonu tetikleyici mediyatörlerin ekspresyonu, salınımı ve bunun neticesinde de ortaya çıkan tablo farklıdır. İzlemler tüm bakterilere yönelik oluşturulan inflamatuvar cevabın, başkaca yapılar ve alıcılarla meydana geldiğini düşündürmektedir. Denenmeyi kabul eden vücutlarda düşük seviyede endotoksin verilmesi; ateşin çıkmasına ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına sebebiyet vermiştir. LPS organizmadaki faaliyetini, bir glikoprotein olan, esasen karaciğerde sentezlenen ve bir akut faz reaktanı olan LPS bağlayıcı protein (LBP) vasıtasıyla gerçekleştirir. Bu proteini üretmeyen laboratuvar hayvanlarının, LPS'ye duyarsız olduğu ortaya çıkarılmıştır (45,53, 58).

Lipopolisakkarit bağlayan protein, LPS'nin monosit, fagosit ve polimorf nüveli lökositlerin yüzeyinde yer alan ve plazma membranının dış yüzeyinde bulunan peptit yapıdaki CD 14 alıcılarına (m-CD 14) transferini sağlar. Başka bir çeşidi olan çözülmüş CD 14 (s-CD 14) ise, m-CD 14 gibi LBP'yle bağlantı kurarak lipopolisakkarit etkilerine aracılık eder. S-CD 14(çözülmüş form) ile LPS kompleksi, epitelyal hücresi gibi membranı m-CD 14süz hücreleri de uyarabilir. Endotelyal hücre yüzeylerinde m-CD 14 olup olmadığı bilgisi hala gizemini korurken, LPS bu hücrelerdeki etkisini s-CD 14(çözülmüş form) aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Çözülmüş s-CD 14(çözülmüş form) dolaşıma monositlerce salınır ve sepsis esnasında s-CD 14(çözülmüş form) oranı yükselirken, m-CD 14 ün tam tersine azaldığı görülmüştür. CD 14 hücre içinde bulunmadığından hücrel aktivasyonu başlatabilmesi için transmembran sinyal iletici coreseptörüne ihtiyaç vardır. Günümüz çalışmaları CD 14 ün coreseptörünün "toll like reseptör"2-4 olduğunu ortaya çıkarmıştır (42,53,55,58).

Alıcı bağlanması akabinde ikinci haberci traktların (nükleer faktör kapa beta (NF α B), protein kinaz C ve tirozin kinazlar) seri bir şekilde aktive olmasıyla fazla sayıda gen aktive olmaktadır. Bakterisidal / permeabilite artırıcı protein, LBP ile yakından ilişkili olup polimorf nüveli lökositlerin sekonder granüllerinde depolanır. LPS salgılanmasıyla polimorf nüveli lökositler aktifleştğinde, bakterisidal/permeabilite

artıran protein hem dışarı salınır hem de polimorf nüveli lökosit yüzeyinde eksprese olur. Bakterisidal/ permeabilite artıran protein, LPS'ye LBP'den daha yüksek affiniteyle bağlanır ve LPS'yi bloke eder (43,54).

Ateş ve enflamasyon, LPS'nin bir parçası olan lipid-A'ya karşı sitokinler tarafından oluşturulmaktadır. Kimi sitokinler [TNF- α , IL-1, interferon-gamma (IFN- γ), çeşitli koloni stimüle eden faktörler gibi] konak fagosit ve monosit hücrelerinin LPS ile temasından sonra hızlıca dakikalar, saatler içinde üretilir. IL-1 orjinalinde endojen pirojenik olup bazı hayvanlarda şok yapar. İnflamasyonu tetikleyici IL-1 α ve IL-1 β , bunu bazı hücreleri aktifleyerek yapar. IL-1 ve TNF- α , inflamatuvar sepsis kaskadında birlikte hareket eder ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin (IL-12, IL-18) ekspresyonunda yükselişe sebep olur. TNF konsantrasyonu bakteriyemi ve endotoksinemi tablolarında 1-1,5 saatte pik seviyesine ulaşır. Müteakip 3. saatte il IL-1 pik seviyesine çıkar. Bazı sitokinlerin (IL-1 ve TNF alfa...) alçak düzeydeki değerleri konak immünitesine olumlu katkı sağlarken, yüksek düzey değerleri (örneğin; konağın masif invazyonuna yanıt olarak) fatal seyredebilir. Tahminen gram olumsuz sepsiste en etkili medyatör TNF alfa'dır. LPS ile birlikte staf ekzotoksini, mikobakteri glikolipitleri ve mayanın hücre sel membranı olan mannan da TNF alfa salınımına sebebiyet verir (42).

İnflamasyonu tetikleyici görev alan öteki sitokinler endotel ve başka hücrelerden salgılanan IL-8 ve makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerdir. Bunlardan IL-8, polimorf nüveli lökositler için kemoatraktan olup bu hücrelerin aktivasyonuna, degranülasyonuna ve neticede doku harabiyetine sebep olur. Tümör nekroz faktör alfa; IL-1 ve IL-6, endotel hücre ve lökosit bileşimini tetikler. Araşidonik asit metabolitlerinin ve proteazların salgılanmasına vesile olur ve pıhtılaşma kaskadını aktifleştirir. Salgılanan araşidonik asit derive metabolitlerinden tromboksan A2, prostosiklin, prostoglandin E2...vs ateşin çıkması, kalbin hızlanması, hızlıca soluk alıp verme, ventilasyon perfüzyon oranında bozukluk, laktik asidemiye benzer sırs'ın bayaa fazla klinik belirti, bulgu ve semptomlarından sorumludur (53,54).

İnterferon gamma, IL-4, IL-10, IL-13 multifonksiyoneldir. İnterferon gamma TNF fonksiyonunu yükselterek inflamasyonu tetikler, citotoksik T lenfositleri de aktifleştirir. Aynı taktirde IL-4, IL-10 ve IL-13, B lenfositleri aktive ettiği gibi proinflamatuvar

sitokinleri baskılayarak antiinflamatuvar etkinliklerini de güçlü bir şekilde gösterirler (55).

Bir diğer proinflamatuvar anaflatoxik ajan olan C5a, kompleman protein C5 ten meydana gelir ve sepsis hastalarındaki düzeyinin yüksekliği organ yetersizliğine, ömrün kısalmasına sebep olur. C5a nın görevleri; Polimorf nüveli lökositlerin kemotaktik cevabında artış, timüs hücrelerinde apoptoz, makrofaj hücrelerinden granüler enzim degranülasyonu, pmnl'lerde süper oksit dismutaz oluşumu, damarlarda genişleme ve permeabilite artışıdır (58).

Sepsis tablosu koagülasyon kaskadındaki faktörlerin tüketimine sebep olarak koagülan-antikoagülan dengeyi olumsuz düzeyde bozar. Fibrinolitikler önce aktifleşir, sonra inhibisyona uğrar. Bu denge bozulduğundan dolayı trombozis meydana gelir. Koagülan mekanizmayı başlatan intrinsik ve ekstrinsik yollar olmakla birlikte sepsiste ön plana çıkan ekstrinsik yoldur. Sepsiste koagülan mekanizmanın aktifleştiğini gösteren asıl molekül D-dimer olup fibrin yıkılmasıyla oluşur. Harabiyete uğramış dokudan salınan ve doku faktörü olan tromboplastin ekstrinsik yolu aktifleştirir. Eğer ki kan tromboplastin ile temas ederse, koagülan mekanizma aktifleşir, trombin oluşur, fibrin birikir. İntrinsik yol ise, dolaşımdaki kanın platelet kümelerine veya subendotelial yüzeye temas etmesiyle aktifleşir. Her iki yol sonunda da aktifleşen faktör X,protrombinden trombin oluşturur. Kapiller permeabilite farklılığı, önemli prognostik faktörler olan DIC ve multiorgan yetmezliğiyle beraberdir (42,58).

Doku faktörü yolu inhibitörleri, APC(active protein c) ve AT 3(antitrombin 3) düzeylerinin sepsis esnasında azaldığı görülmüştür. Sepsis mortalitesi ile protein C aktivasyonu arasında ters orantı bulunmaktadır. Çünkü sepsis mikrotrombüslerinin meydana gelmesini engelleyen hatta etkin bir şekilde engelleyen APC dir. APC bunu harabiyete uğrayan damar kısmına fibrin birikmesini engelleyerek sağlar. Dolayısıyla APC azlığında veya düşüklüğünde mikrovasküler trombüsler oluşup hipoperfüzyon ve organ hasarı meydana gelir (53,58).

Buraya kadar bahsettiğimiz gibi sepsis süreci çok büyük değişiklikler gösterir. Tahminler bazı genetik farklılıkların sepsisin duyarlılık ve gelişmesini etkilediği

yöndedir. Sepsis esnasında oluşturulan TNF alfa seviyesinde “Ncol” polimorfizminin sorumlu olduğu belirlenmiş olup bu da bize genetik etkiyi göstermektedir. Ayrıca seks steroidlerinin sayesinde bayanlarda erkeklere göre sepsisin daha iyi seyrettiğine dair bir takım veriler elde edilmiştir (58).

Günümüzde sepsis fizyopatogenezinde ortaya çıkarılan her durumun tedavideki olumlu gelişmeleri arttıracığı ve morbidite ve mortaliteyi azaltacağı kanaatine varılmıştır.

2.2.2.3. Sepsis Kliniği

Sepsis tablosundaki belirti ve bulgularımızın kliniğe yansıma şekli şöyledir; izah edilemeyen yüksek kalp hızı, hızlı solunum, ateş veya hipotermi, kafi hidrasyona defansif olabilen hipotansiyon, periferik damar genişlemesi bulguları, hipoperfüzyonla beraber olan şok görünümü ve mentalitel bozukluk... Vazodilatasyon, volüm azlığı, azalmış kardiyak kontraktiliteye yanıt olarak perfüzyonu devam ettirmek için bir kompanzasyon mekanizması olan taşikardi, sepsiste çok sık görülen ve önemli bulgulardandır. Sepsis tablosundaki bulgular genelde multifaktöryel olup takipne bunlardan ilkleridir. Nedeni ise enfeksiyon kaynağının en sık solunum yolları ve özellikle akciğerlerden kaynaklanması ve neticesinde de metabolik asidozun respiratuar kompanzasyonudur (59).

Ateş yüksekliğinin ve ortalama arteriyel basınç düşüklüğünün sepsisin erken tanınmasında diğer belirgin kriterlerden ayrı olarak irdelenmesi gerektiğine dair çalışmalar ortaya konmuştur. Bu iki klinik bulgunun bu açıdan önemi büyüktür (60).

Sepsite hemodinami incelendiğinde genelde erken dönemde kardiyak debide artış, sistemik vasküler dirençte düşüş görülür. Daha ileri zamanlarda hipodinami oluşması kalp aktivitesini kötü yönde etkilemekte ve kardiyak debi bundan dolayı azalmaktadır. Erken dönemde sık bulgulardan olan taşikardi kalp debisinin normal kalmasını sağlasa da kalp işleyişinin net belirteci olan atım volümünde azalma genelde gözlenmektedir. Bu tabloda miyokardiyal fonksiyon bozukluğu kardiyak performansın giderek kötüleşmesine ve neticede dekompanse durumun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (61-63).

Sepsis ve septik şok tablosu başta kardiyojenik şokun, hipovolemik şokun ve dağılım şokunun bileşenlerinden oluşur. Erken safhada kalbe venöz dönüşü azaltan durum venöz kapasitenin artışı ve kılcallardaki permeabilitenin artışıdır. Miyokardı direkt deprese eden durum vücudun yanıtı sonucu sitokinlerin salıverilmesidir. Vazopressör tedaviye defansif arteryel tansiyon düşüklüğü (sistolik kan basıncı 90 mmHg altı, ortalama arter basıncı 60 mmHg altı) genellikle izlenir (64).

Kardiyak debi sepsis hastalarında yüksek, düşük veyahut normal olabilir. Esas husus perfüzyon basıncının yeterli olması gerekliliği ise de oksijen saturasyonu ve tansiyonu normal seviyede tutabilmek için yüksek veya normal kardiyak debi seviyesine ihtiyaç vardır. Vazodilatasyonla birlikte kardiyak debinin yüksek olduğu durumda da kan basıncının artırılmasına ihtiyaç hasıl olabilir. Çünkü çoğu doku ve organların otoregülatuar işlevi ile kendilerini koruyabilmeleri mevcutsa da sepsis tablosunda dolaşım yetmezliğine yine de yenik düşebilirler (65).

2.2.2.4. Tanı

Sepsis tanısı için antibiyotik tedavisinde önemli bir gecikmeye sebep olmayacaksa antibiyotik tedavisi başlanılmadan önce uygun kültürler ile teyit edilmelidir. Birden fazla kan kültürü antibiyotik tedavisi öncesi alınmalıdır. İdrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), yaralar, solunumsal sekresyonlar veya diğer vücut sıvılarının kültürleri de antibiyotik tedavisinde önemli gecikmeye sebep olmayacak şekilde tedavi öncesi alınması tannin kesinleşmesi için daha faydalı olacaktır. 48 saatten uzun süre damar yolu olan hastalarda en az bir kan kültürü her bir vasküler yolun lümeni içinden alınmalıdır. Periferal olarak alınan kan kültürleri ve kateter bulunan vasküler yoldan alınan kan kültürleri önemlidir. Her iki kültürde aynı organizma bulunursa sepsise sebep olan organizma olasılığı yüksektir. Ek olarak kateter bulunan vasküler yoldan alınan kültür, periferal kan kültüründen daha erken pozitif olursa enfeksiyon kökeni büyük olasılıkla damar yoludur (66).

Veriler kan kültürü alımı için ortak bir protokol oluşturulmasını zorunlu kılmıştır. Buna göre kan kültürü alımı için bölge önce sabunlu su ile yıkanmalı, steril suyla durulandıktan sonra %1-2 arası iyot ya da povidone iyot uygulanmalı ve kuruması beklenmeli, daha sonra %70 lik

alkolle bölge temizlenmelidir (67-69).

Kan alımı doğrudan damardan şırıngayla olmalıdır, kataterden kan alımı uygun değildir. Katater dışında kan alım bölgesi olmayan küçük bebeklerde ilk 0.3 cc, diğer hastalarda 1 cc kan dışarı atılmalıdır (67).

Genel olarak kan kültürü hastanın ateşinin yükselmeye başlamasından yarım ya da bir saat önce alınmalıdır. Bu dönem kanda bakteri sayısının en yüksek olduğu dönemdir (67-69).

Alınacak kan miktarı açısından çeşitli görüşler vardır. Erişkinlerden 10-30 cc arası kan alınması uygundur. Şişe başına 10 cc den az kan alınması yalancı negatif sonuçlar vermektedir. Yenidoğan ve çocuklarda ise 1-5 cc arası kan yeterlidir (67).

Bununla birlikte, kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (68).

Solunum yolu sekresyonlarının kültürleri ventilatör ilişkili pnömoninin tanısı için tavsiye edilir. Gram boyama özellikle solunum yolu örnekleri için yararlı olabilir. Sepsisli hastalarda enfeksiyonun tanısı için biyomarkerların potansiyel rolü belirsiz kalmıştır. Bununla birlikte prokalsitonin (PCT) seviyesi sıklıkla yararlıdır (66).

PCT normalde insan kanında az miktarda bulunan bir proteindir. Normal bireylerde düzeyi 0.5 ng/ml nin altındadır. Lokal enfeksiyonlarda normal düzeyde bulunan PCT, sistemik enfeksiyonlarda yükselir. PCT, kolonizasyon ve viral enfeksiyonlarda normal değerlere sahiptir. Ateşin tek semptom olduğu ve enfeksiyon ve diğer ateş nedenlerinin birbirinden ayrılmadığı nötropenik hastalarda PCT, sepsisin tanısında anlamlı bulunmuştur. Prokalsitoninin sepsisteki değerlerine yaklaştığı tek durumun ciddi yanıklar ve ısı şoku olduğu söylenmektedir (70-75).

Yapılan değişik çalışmalarda PCT'nin ciddi sepsiste duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmış ve erişkinlerde %60-96 arası duyarlı, %79-86 arası özgül olduğu bulunmuştur (76,77).

Ek olarak enfeksiyonun olası kökenini doğrulamada zamanında görüntüleme çalışmaları

yapılmalıdır. Bununla birlikte gerekli invaziv prosedürler veya yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'den dışarı transportta bazı hastalar çok unstabil olabilir. Yatak başı ultrasonografi (USG) bu durumlarda yararlıdır. Kar-zarar oranına göre uygun kararlar verilmelidir (76).

2.2.2.5. Mortalite

Sepsis, YBÜ ve toplumda ölümün majör sebeplerindendir. YBÜ'ne alınan hastaların %11-15' i sepsise sahiptir veya ciddi sepsis gelişir ve bu hastalar için mortalite oranı %30- 60 arasında değişir. Amerikada her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi ölür (78).

Mortalite oranı yaş, şokun meydana gelmesi, etken organizma, giriş yolu, ilk tedavinin gecikmesi ve erken ampirik antibiyotik tedavisinin yeterliliği, yoğun bakım organizasyona bağlıdır (78).

Beyin hasarlı ciddi sepsis ve otonom sinir sisteminin yaralanması YBÜ'de erken mortaliteye büyük olasılıkla neden olurken; geç mortalite ise sepsisin rekürrensi, yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında sepsisle ilişkili organ yetmezliği gelişimi veya tedavinin kesilmesiyle oluşur (2). Ek olarak SİE gelişen hastalarda hastane mortalitesi daha yüksek tespit edilmiştir (78).

2.2.2.6. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler

- 1) Altta yatan hastalıklar; Nötropeni, Hipogammaglobülinemi, Diabet, Alkolizm, Böbrek yetmezliği, Solunum yetmezliği.
- 2) Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması
- 3) Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
- 4) İnfeksiyon kaynağı
- 5) İnfeksiyonun geliştiği yer (nozokomial)
- 6) Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
- 7) Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
- 8) Tedavinin başlamasına kadar geçen zaman
- 9) Yaş
- 10) Cinsiyet...

2.2.2.7. Tedavi

Optimal sıvı yönetimi, kaynak kontrolü, sepsisin sebebinin tedavisinin amaçlanması ve erken uygun antibiyotik tedavisi sepsis hastasının başarılı tedavisi için anahtardır. Yoğun bakım şartlarında sıkı monitorizasyon çok önemlidir. Steroidlerin rolü sınırlıdır. Sepsise cevapta altta yatan mekanizmanın giderek daha fazla anlaşılması çeşitli yeni ilaçların denenmesine yol açmıştır. Test edilen tüm ilaçlardan, sadece drotrecogin alpha (aktive protein C) tek çalışmada survide etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte ciddi sepsiste yeni ilaç kullanımı, steroidler ve sıkı glukoz kontrolü için insülin kullanımı tartışılmaktadır (78).

2.2.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

2.2.3.1. Tanımı ve tarihçesi

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (MSS); menenjit, ensefalit, ensefalomiyelitten beyin apselerine, subdural ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakraniyal flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılımı içerir. En sık görüleni viral ve bakteriyel menenjitlerdir. Kendini sınırlayan enfeksiyonlardan, hızla ilerleyip ölümcül olanlara dek farklılık gösterebilir. Çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarının akut veya kronik inflamasyonuna menenjit denir. Bu inflamasyon beyin parankimini de içine almışsa meningoensefalit olarak isimlendirilir (79).

Beyin; beyin omurilik sıvısı içinde asılı durumdadır ve üzerini piameter, araknoid (leptomeningis), durameter (pakimenings) olarak adlandırılan üç tabakadan oluşan meninksler sarmıştır. Mikroorganizmalar genellikle ilk üredikleri yerden kan yolu ile meninkslere ulaşarak, konakçının immun durumuna göre akut veya subakut menenjitleri oluştururlar (80).

MSS enfeksiyonları, yüksek mortalitesi (fatalite hızı %17-37) ve dikkat çekici klinik özellikleri nedeni ile yüzyıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen uzun yıllarca tam bir tanımlama yapılamamıştır. Hipokrat, iç kulak enfeksiyonlarının intrakraniyal yayılımını belirtmiş, ancak ilk tanımlama 16. yüzyılda yapılmıştır. Menenjit, Avrupa'da ilk kez 1805 yılında Cenevre'de serebrospinal ateş, 1806 yılında Kuzey Amerika'da ise benekli ateş olarak tanımlanmıştır. Ancak menenjitin tanısal olarak kabul edilen meningismus bulgusu ilk olarak 1910

yılında Nathan Strong tarafından tanımlanmıştır. 1882 yılında Vladamir M. Kernig ve 1909 yılında Joseph Burudzinski tarafından diğer meningeal irritasyon bulguları tanımlanmıştır. Kesin tanı için gerekli olan BOS örnekleme ilk kez Heinrich Quincke tarafından yapılmıştır (80,81).

2.2.3.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji

MSS enfeksiyonlarının etiyolojik dağılımı; yaş, coğrafi özellikler, mevsimsel özellikler, toplumun aşılama durumu, genetik yapı ve sosyoekonomik seviye gibi etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (82,83). Ayrıca askeri birlikler ve yatılı okullar gibi ortam koşulları meningokoksik menenjit salgınlarında olduğu gibi MSS enfeksiyonlarının geçişini, kreş ve bakımevleri enterovirüs yayılımını artırır (79).

Önceleri en sık bakteriyel menenjit etkeni, Haemophilus influenzae iken son 15 yılda özellikle Haemophilus influenzae tip b aşısının rutin bebek aşılama programına girmesi ile epidemiyolojide önemli değişiklikler olmuştur. Bu değişikliklerden en önemlisi adolesan ve genç erişkin yaş grubunda meningokok menenjit olgularındaki artıştır (84).

Streptococcus pneumonia menenjiti; pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit, endokardit gibi enfeksiyonların seyri sırasında kan veya komşuluk yoluyla yayılım sonucu oluşur. Splenektomi, multipl myeloma, hipogamaglobulinemi, malnütrisyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi faktörler riski artırmaktadır (85).

Listeria monocytogenes menenjitinin %10'u yenidoğanlarda immun sistemin gelişmemesinden ötürü görülür (79). İleri yaşta olanlar, alkolikler, immunsuprese ve kanserli hastalar, diabetes mellituslu hastalar, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda risk artmıştır (85,86).

Aerobik gram negatif basillerle oluşan menenjitler, genellikle kafa travması, nöroşirurjik operasyonlar, yaşlı ve immunsuprese hastalar ve gram negatif sepsisli hastalarda görülür (79,87).

Staphylococcus aureus menenjiti, şiddetli yanıklar, nöroşirurjik operasyonlar ve kafa travması sonrası görülmektedir (79).

Virüsler aseptik menenjitin en sık nedenidir. Aseptik menenjitlerin %80- 85'inden enterovirüsler, bütün aseptik menenjit olgularının da %0,5-3'ünden Herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2 sorumludur (88).



Tablo-2: Menenjite Neden Olan Etkenler (86).

<p>A) Bakteriler</p> <ul style="list-style-type: none">➤ <i>Neisseria meningitidis</i>➤ <i>Haemophilus influenzae</i>➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i>➤ <i>Listeria monocytogenes</i>➤ <i>Streptococcus agalactiae</i>➤ <i>Staphylococcus aureus</i>➤ <i>Staphylococcus epidermidis</i>➤ <i>Enterococcus faecalis</i>➤ Aerobik gram negatif basiller (<i>Escherichia coli</i> İnfluenza A ve B virüs <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)➤ <i>Salmonella</i> spp➤ <i>Brucella</i> spp➤ <i>Nocardia</i> spp➤ <i>Actinomyces</i> spp➤ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <p>B) Mantarlar</p> <ul style="list-style-type: none">➤ <i>Candida</i> spp➤ <i>Cryptococcus neoformans</i>➤ <i>Aspergillus</i> ,<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>➤ <i>Blastomyces dermatitis</i>,➤ <i>Sporothrix</i> <p>C) Spiroketler</p> <ul style="list-style-type: none">➤ <i>Treponoma pallidum</i>➤ <i>Borrelia burgdorferi</i>➤ <i>Leptospira</i> spp➤ <i>Borrelia recurrentis</i>➤ <i>Spirillum minus</i>	<p>D) Virüsler</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Nonpolio enterovirüsler (Echo, Coxsackie virüsler)➤ Arbovirüsler➤ Kabakulak virüsü➤ Herpes virüsler (HSV tip 1 ve 2, Varisella Zoster virüs, sitomegalo virüs, Epstein Barr virüs, Human Herpes virüs 6 ve 7)➤ Human İmmündeficency virüs➤ Adenovirüs➤ Rubeola ve rubella virüs➤ Polio virüs➤ Rota virüs <p>E) Riketsiyalar, Protozoonlar ve Helmintler</p> <p>F) Sistemik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Sistemik lupus eritematozus Sarkoidoz , Behçet hastalığı Sjögren hastalığı , Romatoid artrit Miks konnektif doku hastalığı➤ Polmiyozit, Wegener granulomatosis Poliarteritis nodosa, Kawasaki sendromu Ailevi Akdeniz Ateşi <p>G) İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Trimetoprim sulfometaksazol, siproflaksosin Penisilin, İzoniazid, buprofen, Naproksen Azathioprine, Sitozin arabinosid➤ Karbamazepin, İmmünglobin
--	--

2.2.3.3. Klinik Belirti Ve Bulgular

Klinik belirti ve bulgular; enfeksiyöz etkenin MSS'ne geçişine, virülansına ve yerleştiği yere göre oldukça değişkenlik gösterir. En sık ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri veya fokal nörolojik bulgular (afazi, hemiparazi, hemisensöryal kayıp ve görme alanı defisitleri) görülür. Erken tanı ve tedavi prognozu önemli ölçüde etkilediğinden hastaların çok dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir (79).

Ense sertliği, subaraknoid boşlukta pürülan eksüdanın meydana getirdiği irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan, boynun pasif fleksiyonuna karşı direnç olmasıdır. Ense sertliği yenidoğan, yaşlı hasta ve gram negatif menenjitlerde bulunmayabilir, genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür. Yeni doğanda nöbetler ve huzursuzluk ön plandadır (79). Kernig belirtisi, kalçası ve dizi fleksiyonda sırt üstü yatan bir hastada dizler ekstansiyona getirilmek istendiğinde lomber bölgede ağrı olması ve hastanın buna direnç göstermesidir. Brudzinski belirtisi, sırt üstü düz pozisyonda yatan hastanın boynundan tutulup oturtulmaya çalışılırken kalça ve diz eklemlerinin spontan olarak fleksiyona gelmesidir (79).

Oniki kafa çiftinin hepsi beynin alt kısmından menisklerin arasından çıktığı için menenjit sırasında özellikle tüberküloz, kriptokok menenjiti gibi kronik menenjitlerde zedelenebilir. En çok zedelenenler VII. ve VIII. kafa çiftleridir, III, IV, VI, IX, X. sinirlerde etkilenebilir. Hasar gören sinire göre nörolojik bulgular ortaya çıkar. Kronik menenjitlerde enfeksiyon beynin bazaline lokalize olabilir ve hidrosefali, bulantı, kusma, baş ağrısı, mental durumda bozulma veya Willis dolaşımının dallarını tutan vaskülite sekonder enfarktlar görülebilir (79).

Viral ensefalitte tipik olarak letarjiden konfüzyona, stupor ve komaya ilerleme görülür. Hipotalamik-hipofizer aks tutulabilir, hipertermi, hipotermi ve diyabetes insipitusa yol açabilir (79).

Boyun, göğüs ve konjunktivada peteşi görülmesi meningokok menenjiti lehine bir bulgudur. Meningokok menenjitinde, eklem ve perikart tutulumu olabilir ve sürrenal bezlerin nekrozu sonucu oluşan Waterhouse-Friederichsen sendromu gelişebilir (89,90).

2.2.3.4. Tanı

Fizik muayenenin üç temel amacı vardır. MSS enfeksiyonunun yerleşim yerini tespit etmek, etyolojiyi belirlemede yardımcı olabilecek diğer enfeksiyon bölgeleri ya da patolojiyi tespit etmek, lomber ponksiyon için kontrendikasyon olup olmadığını belirlemektir (79).

Tanı, lomber ponksiyon (LP) yapılarak elde edilen BOS'un incelenmesi ile konulur. LP'nin kontrendikasyonları; serebral kitle varlığı, bradikardi, hipertansiyon, papilla ödemi, trombositopeni (<50.000/mm³), koagülasyon bozukluğu ve LP yapılacak bölgedeki deride inflamasyon olmasıdır. Normal ve menenjitli hastalardaki BOS bulguları sırasıyla tablo 3 ve tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Normal BOS Bulguları (79)

Görünüm	Berrak, su gibi
Renk	Renksiz
Dansite	1006 – 1009
pH	7.31
Hücre Sayısı	0-5 lenfosit/mm ³
Protein	15-45 mg/dl
Albumin	%50 – 55
Glukoz	40-80 mb/dl
Klorür	111-127 mEq/L

Tablo 4: Menenjitli Hastalarda BOS Bulguları (79)

	Akut bakteriyel	Viral aseptik	Tbc menenjit
Görünüm	Bulanık	Berrak, opak	Berrak, opak
Renk	Samani, yeşilimsi	Renksiz	Ksantokromik
Lökosit sayısı	>1000/milimetreküp (mm ³)	<1000/mm ³	<1000/mm ³
Lökosit tipi	Polimorf nükleuslu lökosit (PNL)	Lenfosit	Lenfosit
Protein	100-400mg/dl	45-100mg/dl	100-500mg/dl
Glukoz	<40 mg/dl	Normal	Normal

Yukarıda anlatılan bulgular hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir. Şüphelenilen olgularda 12-18 saat sonra LP tekrarlanmalıdır. Bunların yanı sıra BOS'un boyalı mikroskopik incelemesi ve BOS kültürü de yapılmalıdır.

Beyin ve onun etrafını saran yapılardaki enfeksiyonlara bağlı değişiklikler BT ve MRI ile gösterilebilir. Kafa içi patolojileri ekarte etmek açısından ve hızlı olduğundan BT ilk seçenektir. Kitle, lokalizasyonu ve kitlenin BOS dolaşımına etkisi görülebilir ve ventriküler sistemler hakkında bilgi verir. MRI parankim ve meniskleri etkileyen enfeksiyonları ve beyin sapını göstermede daha duyarlıdır ve daha erken safhada gösterir ancak çekim uzundur ve hasta kooperasyonu gerektirir (79).

2.2.3.5. Tedavi

Menenjit yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Bu nedenle tanısı zaman kaybedilmeden konulmalı ve tedavisine başlanılmalıdır. LP yapılamayan bir merkezden hasta sevk edilmeden önce 2 gr seftriakson i.v. yoldan uygulanmalıdır. Bu tedavi; *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*'ya karşı etkilidir. Etiyolojide *Listeria monocytogenes* düşünülüyorsa, tedaviye ampisilin de eklenmelidir. Viral menenjit düşünülüyorsa, i.v. asiklovir tedavisine başlanmalıdır.

LP yapıp elde edilen BOS'tan yapılan gram boyama da;

- ✓ Gram pozitif diplokoklar görülmüşse (*Streptococcus pneumoniae*): vankomisin+seftriakson veya sefotaksim
- ✓ Gram negatif diplokoklar görülmüşse (*Neisseria meningitidis*): kristalize penisilin G veya ampisilin
- ✓ Gram pozitif basil görülmüşse (*Listeria monocytogenes*): ampisilin (veya kristalize penisilin G) + gentamisin
- ✓ Gram negatif kokobasil görülmüşse (*Haemophilus influenzae*): seftriakson veya sefotaksim
- ✓ Gram negatif basil görülmüşse: Seftazidim + amikasin tedavisi başlanmalıdır

BOS kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlenmelidir. Tedavi en az 21 gün sürmelidir (79).

Menenjitli hastalarda steroid tedavisi tartışmalı bir konudur. İlk kez 1988 yılında, steroid tedavisinin Haemophilus influenzae tip b menenjitli hastalarda işitme kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra çocuk ve erişkinde pnömokoksik menenjitte ana tedaviyle birlikte verilmesi klinik olarak olumlu katkı sağlar (79). Yapılan bir meta analizde ise belirgin bir yan etki görülmesizin steroid tedavisi ile ölüm oranının ve nörolojik sekellerin azaldığı bildirilmiştir (90).

2.2.3.6. Komplikasyonlar

Menenjitin başlıca komplikasyonları; subdural ampiyem, kavernöz sinüs, süperior sagittal sinus trombüslerine bağlı konvülzyon ve konfüzyon, beyin ödemi, herniasyon, kraniyal sinir paralizileri, enfarkt, tedavi sırasında septik şok, kardiyorespiratuvar problemler, yaygın damar içi pıhtılaşma, Dİ ve uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu (88) ve diğer hipofiz bezi bozukluklarıdır. Ayrıca sekel olarak işitme kaybı, görme kaybı, zeka geriliği ve davranışsal sorunlar görülebilir (79).

2.2.3.7. Prognoz

Mortalitesi en yüksek menenjit etkeni, Streptococcus pneumoniae'dır (%20-40). Daha sonra meningokok menenjiti (%10-30) ve Haemophilus influenzae menenjiti (%5- 10) gelir (79). MSS enfeksiyonlarında kötü prognoz kriterleri tablo 13'da sıralanmıştır.

MSS enfeksiyonlarında kötü prognoz kriterleri

- Hastanın bir günden fazla tedavisiz kalması
- Lökopeni
- BOS'ta lökosit sayısı düşük olmasına rağmen kültürde üreme olması
- Anemi
- BOS glukozunun çok düşük olması
- Kan kültüründe bakteri üremesi BOS'un geç sterilizasyonu
- Hastanın hastaneye gelişinde şok veya komada olması
- Meningoensefalit
- Yenidoğan
- İleri yaş, immün sistemin baskılı olması

- Etken olan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paterni
- Menenjitin MSS operasyonundan sonra gelişmiş olması
- LP sırasında serebral herni gelişmesi



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve kontrol grupları

Çalışma protokolümüz; Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne Ocak-2013 ile Aralık-2015 tarihleri arasında yüksek ateş şikayeti ile başvuran hastaların dosyalarının taranmasıyla başlamıştır. Bu tarama hastanemiz elektronik arşivinden faydalanılarak gerçekleştirildi. Yüksek bir sayı oranında başvuran bu hastalardan ateş etyolojisi bakımından daha spesifik bir çalışma amaçlandığı için 18 yaş ve üzeri ateşle başvuran erişkin hastalar çalışmaya alındı. Hastaların ateş etyolojisine göre özellikleri incelendi ve bu hastalardan da bakteriyemi ve sepsis tanısı alan hastalar seçildi. Çalışma grubumuza bu hastalar arasından bakteriyemi (140,%70) ve sepsis (60,%30) tanısı alan 200 hasta dahil edildi. Hastalar bakteriyemi hastaları (Grup I) ve sepsis hastaları (Grup II) şeklinde iki grupta toplanarak gruplara göre istatistikleri yapıldı. Çalışma grubumuzun Acil Servise ilk başvurularında yapılan tetkikleri ile acil serviste ayaktan tedavi edilenlerin tanı ve tedavileri için servisimizdeki dosyaları tarandı. Enfeksiyon hastalıkları kliniğine ve yoğun bakıma yatırılan hastaların ise ilgili kliniklerden epikriz raporları temin edildi. Acil serviste ilk başvurularındaki tetkiklerin yanı sıra bu dosyalar üzerinden de taramaları yapıldı.

Tüm hastaların ilk tedavileri acil servisimizde yapıldı. Ateşli hastalar için acil servisimizde tahsis edilen gözlem odalarımızda saatlik yakın takip ve tedaviden sonra, yatış endikasyonu olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları kliniğine veya hastanın durumuna göre yoğun bakım ünitesine transfer edilerek tedavilerine devam edildi. Yatış endikasyonu olmayan hastalar ise 48 saatlik yakın takip ve tedaviden sonra durumunun ciddiyetine göre ya tedavisine acil serviste devam edildi ya da ayaktan tedavisine devam edildi. Enfeksiyon hastalıkları kliniği veya yoğun bakıma yatırılan hastaların yatış endikasyonu şu şekilde belirlendi:

a. Bakteriyemi şüphesi ile izleme aldığımız hastalardan alınan birden fazla kan kültürünün en az birinden izole edilen mikroorganizmanın olması,

b. Bakteriemi ve sepsis şüphesi ile izleme aldığımız hastaların malignitesi, diyabetes mellitusu, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı, hepatik ve immün yetmezliği, ciddi yanık ve dekübit ülserlerinin olması,

c. Daha önce intravasküler katater girişimi, cerrahi öyküsünün olması,

d. Ateş ile birlikte; lökositoz veya lökopeni, hipotansiyon, taşikardinin olması,

e. Ateş ile birlikte açıklanamayan takipnenin olması.

Acil servisimiz 6'sı monitörlü 11'i gözlem alanında olan 17 yataktan oluşmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları kliniği 22, yoğun bakım ünitesi de 24 yataklı olup, bu kliniklerimiz dört mevsim tam kapasite ile çalışmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız parametreler; yaş, cinsiyet, ateşin süresi ve şekli, başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularıdır. Bakteriemi (Grup I) ve sepsis (Grup II) tanısı alan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), vital bulguları (ateş, nabız, tansiyon arteryel, oksijen saturasyonu), klinik bulguları (halsizlik, eşlik eden hastalıklar, fizik muayene) ve laboratuvar bulguları (WBC, NEU, LYM, HGB, HCT, Üre, Kreatinin, AST, ALT, CRP, PT, APTT vb.) çalışmada kullanıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Windows Versiyon 20 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bazı demografik verilerin yüzdeler ve ortalamaları için tanımlayıcı testler kullanıldı. Çalışmanın katagorik değişkenleri için Ki-kare testi (2), sürekli değişkenleri için ise student t testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza yüksek oranda başvuran ateşli hastalardan 200 tanesi alınarak sepsis ve bakteriyemi şeklinde iki grupta incelenmiştir. Dosyası araştırılarak veri değerlendirmesi yapılan bu hastaların 60(%30)'ı sepsis, 140(%70)'ı bakteriyemiden oluşmaktadır. Hastaların 98(%49)'i bayan, 102(%51)'si erkek idi ve aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,442$).

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamaları bayanlarda $44,40\pm 20,37$ iken, erkeklerde $44,51\pm 18,74$ idi. İki grubun yaş ortalamaları benzer idi ve aralarında istatistiksel anlamlılık arzeden bir fark bulunamadı ($p=0,752$) (Tablo 8).

Hastaların 134(%67)'ü acil serviste tedavi edildikten sonra taburcu edilmiştir. Geriye kalan hastaların 35(%17,5)'i enfeksiyon hastalıkları kliniğine, 31(%15,5)'i ise yoğun bakıma yatırılmıştır ve tedavileri burada devam ettirilmiştir (Tablo 5).

Hastaların 96(%48)'sında solunum yollarından kaynaklanan enfeksiyon, 37(%18,5)'sinde üriner sistem enfeksiyonu, 12(%6)'sinde yara yerinden kaynaklanan enfeksiyon, 37(%18,5)'sinde abdominal kaynaklı enfeksiyon ve 18(%9) hastada ise nedeni bilinmeyen enfeksiyon vardı (Tablo 5).

Tablo-5: Hastaların Tedavi Gördükleri Servislere Göre Dağılımları

Servisler	Sayı ve oran
Acil Servis	134 (%67)
Enfeksiyon Hastalıkları	35 (%17,5)
Yoğun Bakım	31 (%15,5)
Enfeksiyon Kaynağı	
Solunum yolu enfeksiyonu	96(%48)
Üriner sistem enfeksiyonu	37 (%18,5)
Yara yeri enfeksiyonu	12 (%6)
Abdominal kaynaklı enfeksiyon	37 (%18,5)
Nedeni bilinmeyen enfeksiyon	18 (%9)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 189 (%94,5)'u şifa ile taburcu edilen hastalardan oluşmaktadır, 11 (%5,5) hasta ise tedavilere cevap vermeyerek ölmüştür.

Hastaların acil servise başvuru şikayetleri arasında en çok ateş ve karın ağrısı (61 hasta %30,5) bulunmaktadır. Bununla birlikte 56 hastada (%28) başvuru şikâyeti sadece ateş iken 20 hasta (%10) ateş ve baş ağrısı şikayeti ile başvurmuştur. Geri kalan başvuru şikayetleri arasında ateşle birlikte öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, kusma, idrarda yanma gibi nonspesifik semptomlar yer almakta ve oranları tabloda belirtilmiştir (Tablo 6).

Tablo-6: Hastaların İlk Başvuru Şikayetlerine Göre Dağılımları

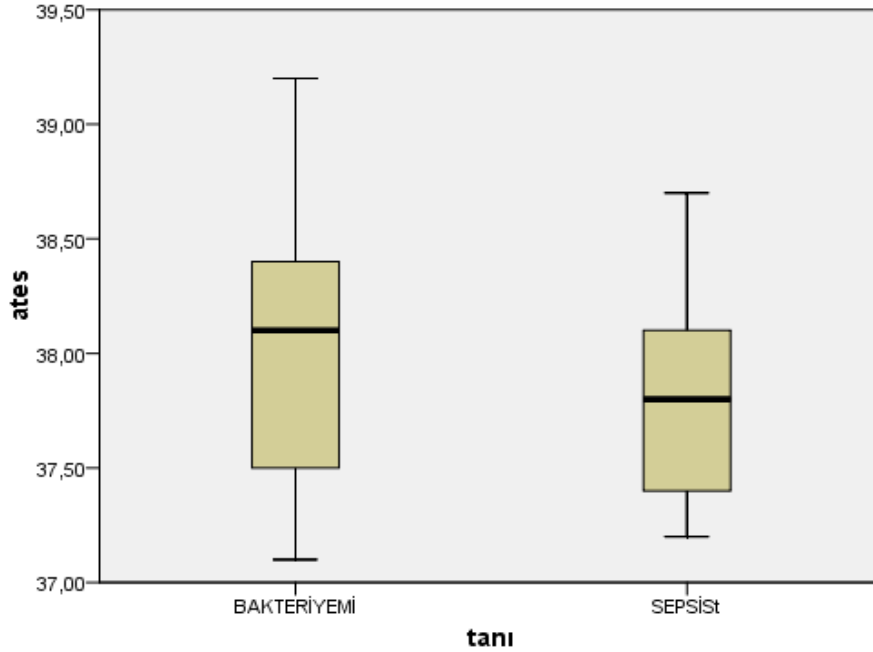
İlk başvuru şikayetleri	Sayı ve oran
Ateş	56 (%28)
Ateş + baş ağrısı	20 (%10)
Ateş + boğaz ağrısı	1 (%0,5)
Ateş + nefes darlığı	9 (%4,5)
Ateş + karın ağrısı	61 (%30,5)
Ateş + idrarda yanma	10 (%5)
Ateş + öksürük	8 (%4)
Ateş + baş ağrısı + kusma	6 (%3)
Ateş + diğer şikayetler	29 (%14,5)

Hastaların 125(%62,5)'inde ek hastalık bulunmamaktadır. 27(%13,5)'inde diyabet öyküsü, 7(%3,5)'inde hipertansiyon, 19(%9,5)'unda hem diyabet hem de hipertansiyon, 6(%3)'sında kalp yetmezliği öyküsü, 7(%3,5)'sinde ise malignite öyküsü vardı (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalarda Ek Hastalık Mevcudiyetinin Dağılımı

Ek hastalık	Sayı ve Oran
Ek hastalığı olmayanlar	125 (%62,5)
Diyabet	27 (%13,5)
Hipertansiyon	7 (%3,5)
Kalp yetmezliği	6 (%3)
Malignite	7 (%3,5)
DM + HT	19 (%9,5)
Diğer	9 (%9)

Bakteriyemisi olan hastalarda (Grup I) ateş ortalaması $38,00 \pm 0,51$, sepsisi olanlarda (Grup II) ise ateş ortalaması $37,75 \pm 0,43$ idi. Sepsis hastaları bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında ateşin daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Grafik 1).



Grafik-1: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Ateş Dağılımı

Bakteriyemisi olan hastalarda yatış süreleri ortalama $1,34 \pm 1,75$, sepsisi olanlarda ise yatış süreleri ortalama $13,98 \pm 8,75$ idi. Sepsis hastalarında yatış süresi bakteriyemisi olanlara göre daha fazlaydı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Bakteriyemi hastalarında sistolik kan basıncı ortalaması $123,64 \pm 11,76$, sepsis hastalarında sistolik kan basıncı ortalaması $112,50 \pm 17,81$ idi. Sepsis hastalarındaki sistolik kan basıncı ortalaması bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Grafik 2).

Bakteriyemi hastalarında diastolik kan basıncı ortalaması $78,14 \pm 7,82$, sepsis hastalarında diastolik kan basıncı ortalaması ise $73,33 \pm 11,74$ idi. Diastolik kan basıncının sepsis hastalarında bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,005$) (Grafik 3).

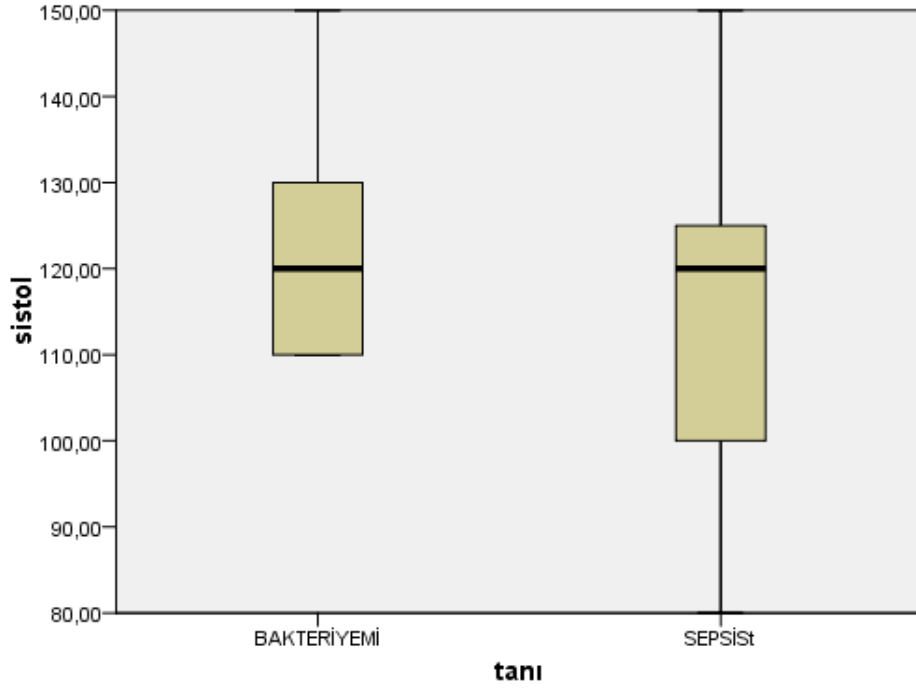
Bakteriyemi hastalarında Glaskow Koma Skalası ortalamasının $15,00 \pm 0,00$ olduğu görüldü. Sepsis hastalarında ise Glaskow Koma Skalası ortalamasının $14,46 \pm 1,55$ olduğu görüldü ve bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında daha kötü olduğu tesbit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,010$).

Bakteriyemisi ve sepsisi olan hastalar arasında yaş, nabız ve saturasyon gibi değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir (Tablo 8) (Grafik 4,5,6).

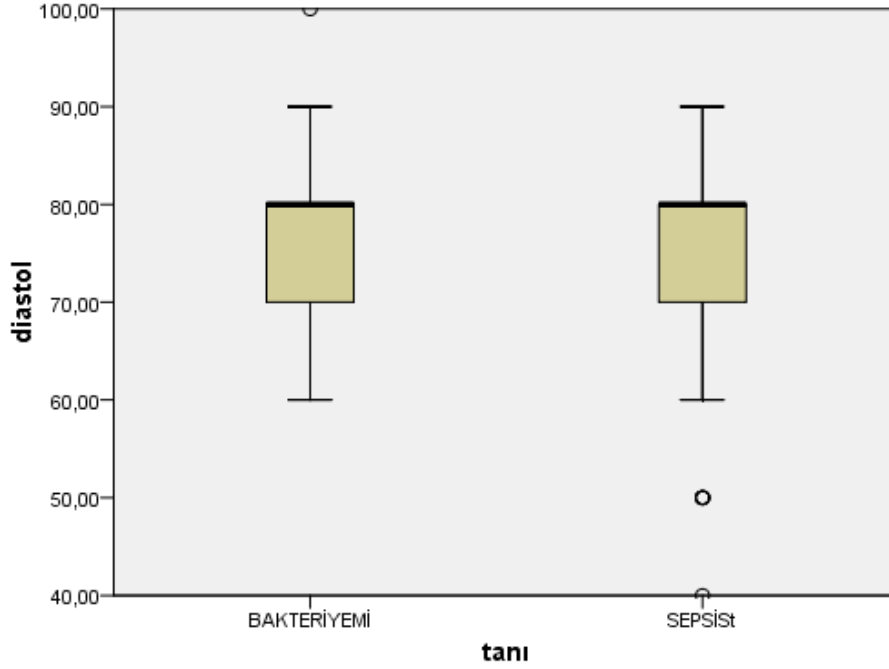
Tablo-8: Hastalarımızın Bazı Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Tanımlı Grup	Ortalama	P değeri
YAŞ	Grup I	$44,17 \pm 19,02$	0,752
	Grup II	$45,13 \pm 20,74$	
YATIŞ DÜRESİ	Grup I	$1,34 \pm 1,75$	<0,001
	Grup II	$13,98 \pm 8,75$	
GKS	Grup I	$15,00 \pm 0,00$	0,010
	Grup II	$14,46 \pm 1,55$	
ATEŞ	Grup I	$38,00 \pm 0,51$	0,001
	Grup II	$37,75 \pm 0,43$	
NABIZ	Grup I	$103,46 \pm 9,77$	0,459
	Grup II	$101,83 \pm 15,72$	
SİSTOLİK KAN BASINCI	Grup I	$123,64 \pm 11,76$	<0,001
	Grup II	$112,50 \pm 17,81$	
DİASTOLOİK KAN BASINCI	Grup I	$78,14 \pm 7,82$	0,005
	Grup II	$73,33 \pm 11,74$	
SATURASYON	Grup I	$95,37 \pm 1,77$	0,059
	Grup II	$94,71 \pm 2,37$	

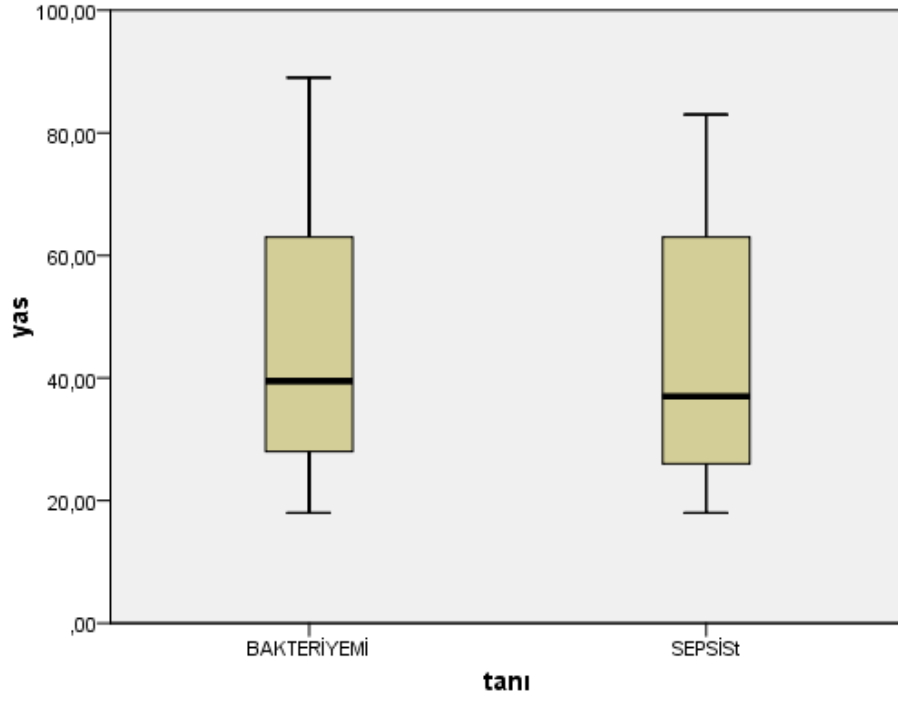
(Grup I: Bakteriyemi, Grup II: Sepsis, GKS: Glaskow Koma Skalası)



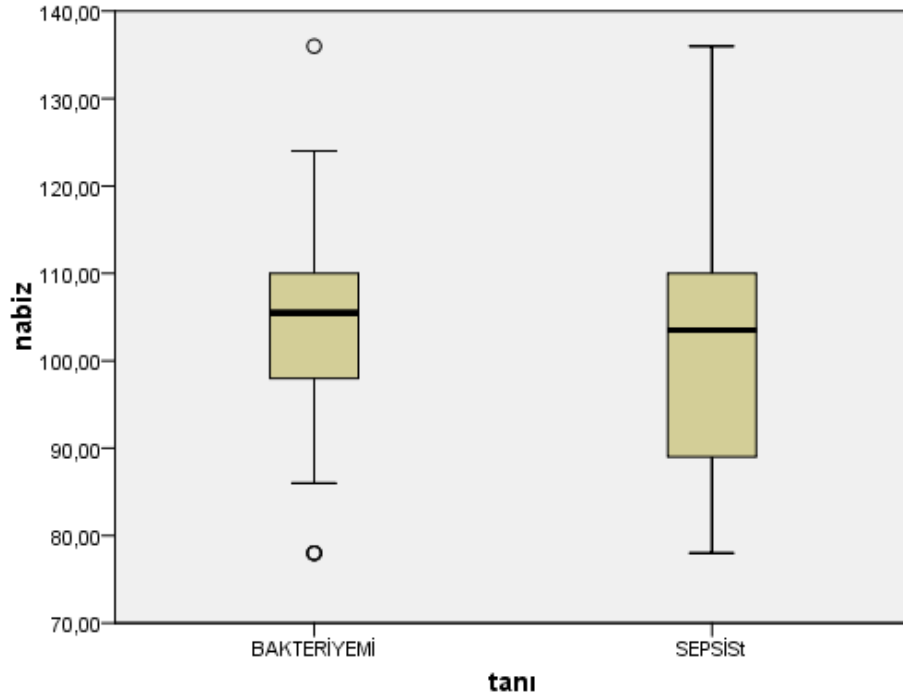
Grafik-2: Bakteriemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Sistolik Basınç Dağılımı



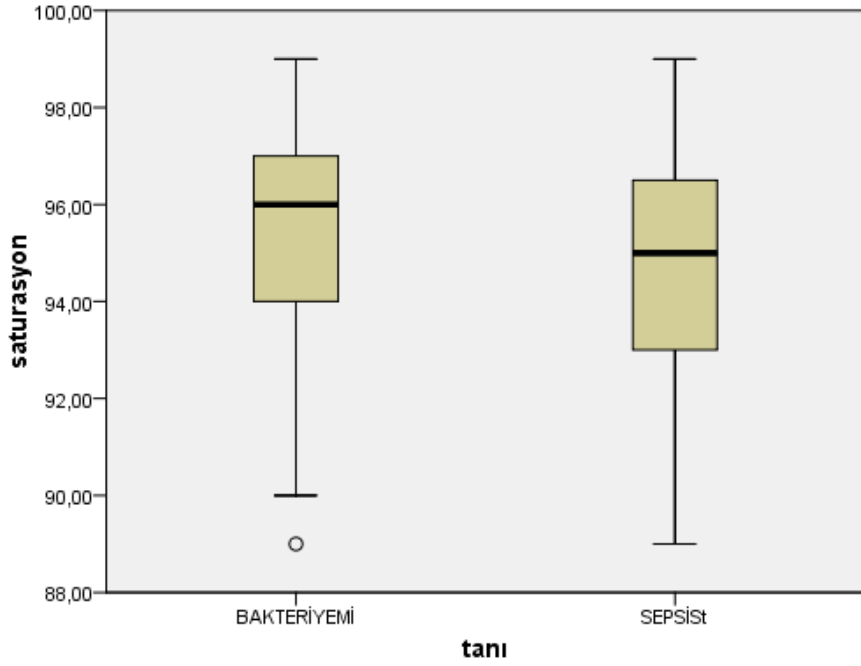
Grafik-3: Bakteriemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Diastolik Basınç Dağılımı



Grafik-4: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Yaş Dağılımı



Grafik-5: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Nabız Dağılımı



Grafik-6: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Saturasyon Dağılımı

Bakteriyemisi olan hastalarda glukoz değerlerinin ortalaması $131,99 \pm 50,15$ iken sepsisi olanlarda glukoz değerlerinin ortalamasının $110,45 \pm 40,58$ olduğu görülmüştür. Sepsis hastalarındaki glukoz ortalaması değerinin bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü ve bu farkın istatistiksel anlamlılık arzettiği görülmüştür ($p=0,004$).

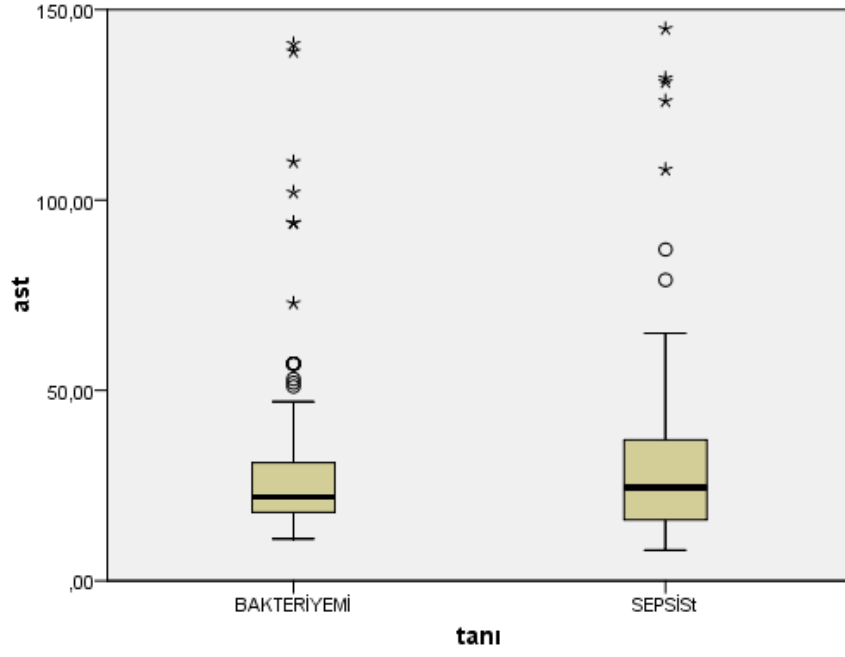
Bakteriyemisi olan hastalarda albumin değerlerinin ortalaması $5,28 \pm 7,56$ iken sepsisi olanlarda albumin değerlerinin ortalaması $3,23 \pm 0,99$ olduğu görülmüştür. Sepsis hastalarındaki albumin değerlerinin bakteriyemisi olanlara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılık arzettiği görülmüştür ($p=0,002$).

Bakteriyemisi ve sepsisi olan hastalar arasında diğer biyokimya belirteçlerinde (Üre, Kreatinin, Ürik asit, AST, ALT, GGT, ALP, Bilurubinler, CK, LDH, Amilaz, CRP ve Sedim vs) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir (Tablo 9) (Grafik 7,8,9,10,11).

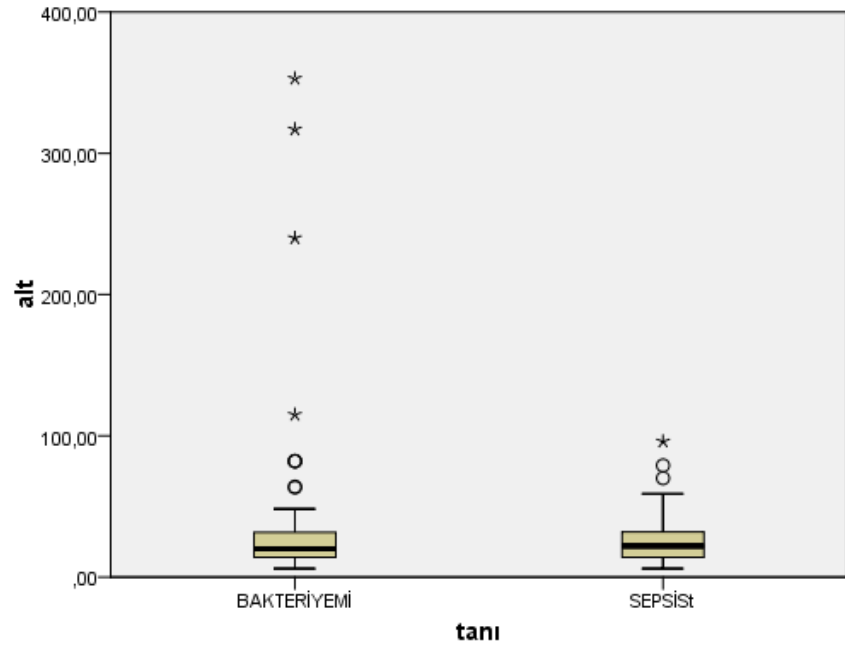
Tablo-9: Hastaların Biyokimya Verilerinin Dağılımı

	Tanı	Ortalama	P değeri
GLUKOZ	Grup I	131,99±50,15	0,004
	Grup II	110,45±40,58	
ÜRE	Grup I	40,57±38,33	0,374
	Grup II	46,48±44,64	
KREATİNİN	Grup I	0,97±1,01	0,508
	Grup II	1,07±0,88	
ÜRİK ASİT	Grup I	5,19±1,90	0,291
	Grup II	4,86±2,23	
AST	Grup I	29,57±22,46	0,530
	Grup II	35,80±32,52	
ALT	Grup I	30,20±44,23	0,121
	Grup II	26,46±18,80	
GGT	Grup I	39,04±36,66	0,675
	Grup II	41,98±57,11	
ALP	Grup I	98,62±53,55	0,496
	Grup II	92,95±52,70	
T.BİL.	Grup I	0,87±2,20	0,737
	Grup II	0,77±0,89	
D.BİL.	Grup I	0,38±1,67	0,978
	Grup II	0,39±0,59	
İ.BİL.	Grup I	0,46±0,57	0,620
	Grup II	0,42±0,55	
ALB	Grup I	5,28±7,56	0,002
	Grup II	3,23±0,99	
CK	Grup I	149,37±182,20	0,172
	Grup II	247,03±533,96	
LDH	Grup I	353,83±243,88	0,734
	Grup II	341,73±193,71	
AMİLAZ	Grup I	68,00±43,23	0,245
	Grup II	61,02±25,40	
CRP	Grup I	5,65±7,79	0,144
	Grup II	7,44±8,20	

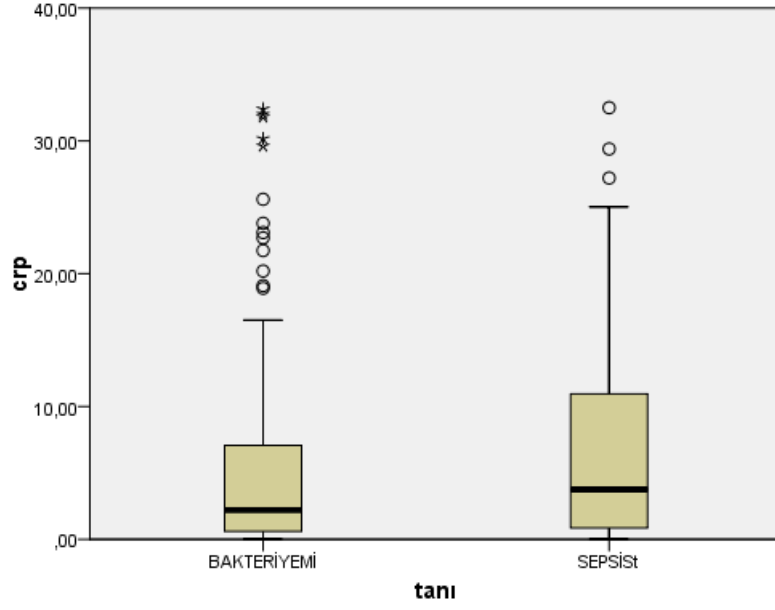
(ALB: Albumin, ALP: Alkalenfosfataz, ALT: Alaninaminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, CK: Kreatin kinaz, GGT: Gamaglutamiltransferaz, D.BİL: Direkt bilirubin, İ.BİL: İndirekt bilirubin, LDH: laktat dehidrogenaz, T. BİL: total bilirubin).



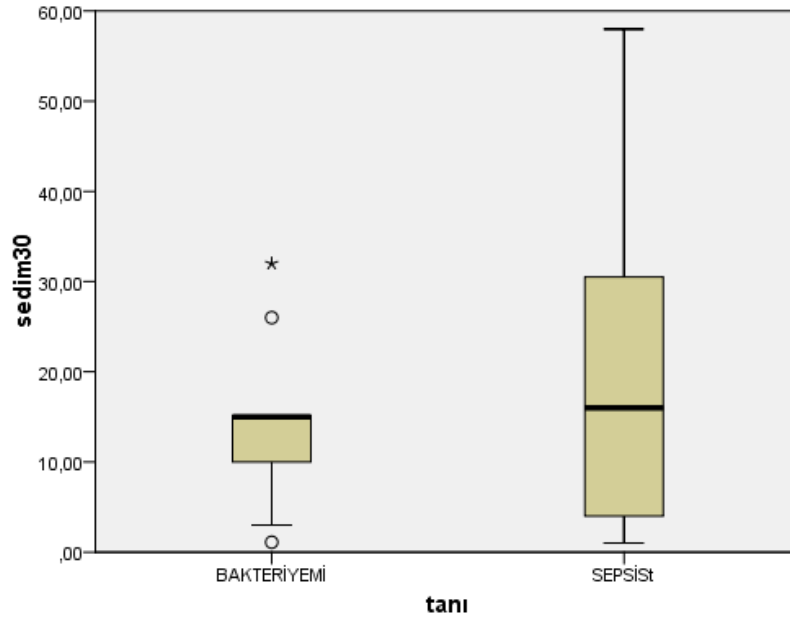
Grafik-7: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda AST Değerlerinin Dağılımı



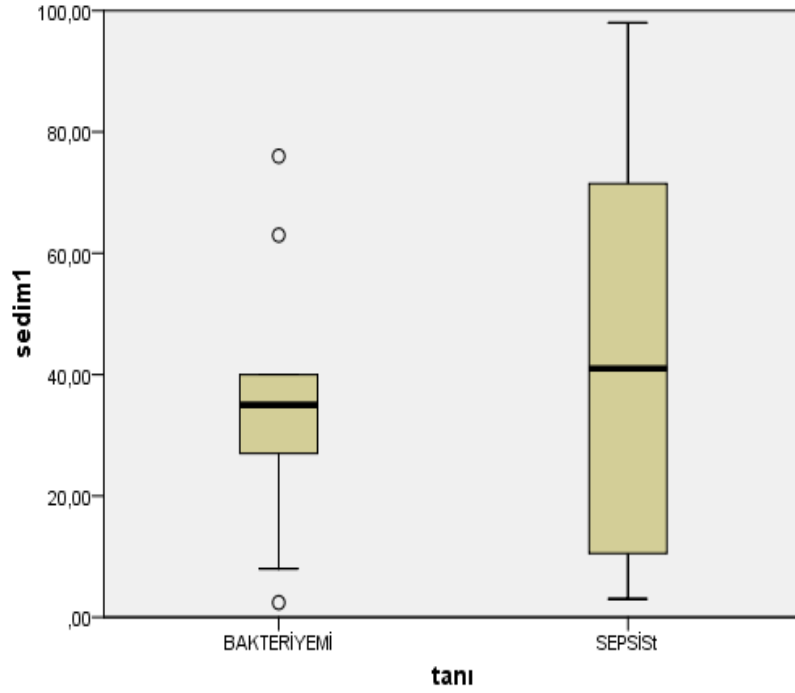
Grafik-8: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda ALT Değerlerinin Dağılımı



Grafik-9: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda CRP Değerlerinin Dağılımı



Grafik-10: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Sedim (1/2 Saat) Değerlerinin Dağılımı



Grafik-11: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda Sedim (1 Saat) Değerlerinin Dağılımı

Bakteriyemisi olan hastalarda kalsiyum değerlerinin ortalaması $9,18 \pm 0,95$ iken sepsisi olanlarda kalsiyum değerlerinin ortalamasının $8,80 \pm 0,79$ olduğu görülmüştür. Sepsis hastalarındaki kalsiyum değerlerinin bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür ve istatistiksel anlamlılık arzettiği tesbit edilmiştir ($p=0,007$).

Bakteriyemi hastalarında fosfor değerlerinin ortalaması $2,90 \pm 0,83$ iken sepsis hastalarında fosfor değerlerinin ortalamasının $3,47 \pm 1,96$ olduğu görülmüştür. Sepsis hastalarındaki fosfor değerlerinin bakteriyemisi olanlara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılık arzettiği tesbit edilmiştir ($p=0,033$).

Bakteriyemisi ve sepsisi olan hastalar arasında diğer elektrolit belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 10) .

Tablo-10: Hastaların Tanılarına Göre Elektrolit Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Elektrolit	Tanı	Ortalama	P değeri
Na	Grup I	138,59±4,70	0,117
	Grup II	134,77±18,33	
K	Grup I	4,07±0,51	0,416
	Grup II	4,16±0,77	
Ca	Grup I	9,18±0,95	0,007
	Grup II	8,80±0,79	
Cl	Grup I	102,90±13,13	0,638
	Grup II	103,88±14,19	
P	Grup I	2,90±0,83	0,033
	Grup II	3,47±1,96	
Mg	Grup I	1,87±0,27	0,184
	Grup II	1,97±0,56	

(Ca:Kalsiyum, Cl:Klor , K:Potasyum, Mg:Magnezyum, Na:Sodyum , P:fosfor,)

Bakteriyemi hastalarında RBC değerlerinin ortalaması 9,18±0,95 iken sepsis hastalarında RBC değerlerinin ortalamasının 4,31±0,84 olduğu görülmüştür. Sepsis hastaları bu açıdan bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında RBC değerlerinin daha düşük olduğu ve istatistiksel anlamlılık arzettiği tesbit edilmiştir (p=0,021).

Bakteriyemi hastalarında HCT değerlerinin ortalaması 39,94±7,83 iken sepsis hastalarında HCT değerlerinin ortalamasının 37,85±6,17 olduğu görülmüştür. Sepsis hastalarında HCT değerlerinin bakteriyemisi olanlara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılık arzettiği tesbit edilmiştir (p=0,049).

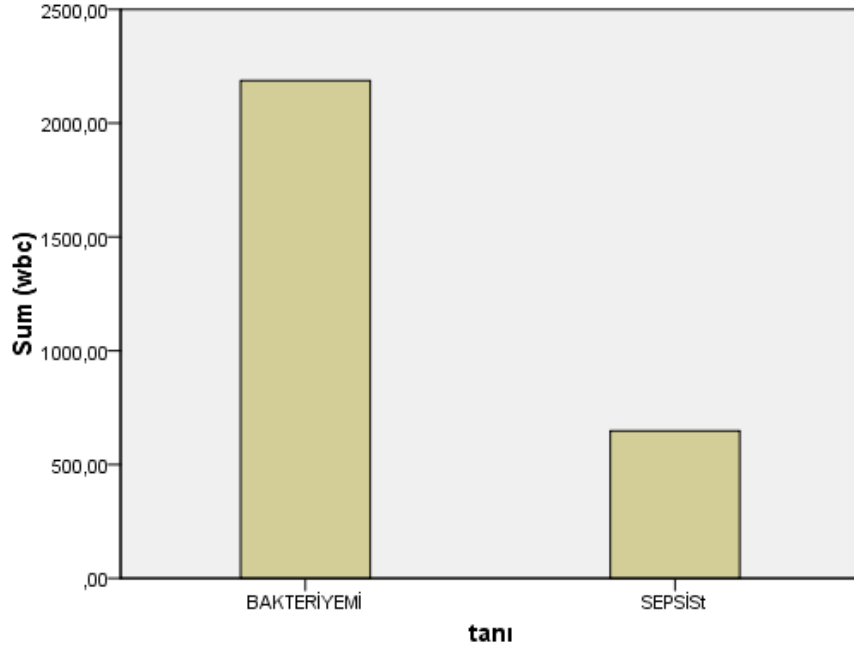
Bakteriyemi hastalarında PCT değerlerinin ortalaması 0,20±0,12 iken sepsis hastalarında PCT değerlerinin ortalamasının 0,16±0,08 olduğu görülmüştür. Sepsis hastalarında PCT değerlerinin bakteriyemisi olanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılık arzettiği tesbit edilmiştir (p=0,034).

Bakteriyemisi ve Sepsisi olan hastalar arasında diğer hemogram belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 11) (Grafik 12,13)

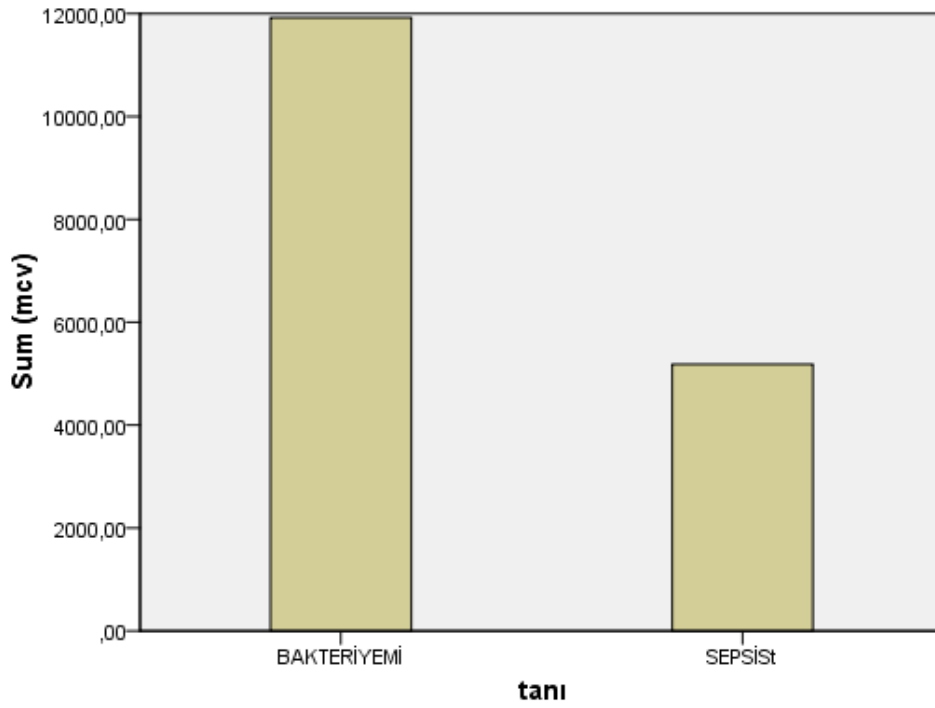
Tablo-11: Hastaların Hemogram Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Belirteç	Tanı	Ortalama	P değeri
WBC	Grup I	15,62±30,00	0,219
	Grup II	10,78±6,82	
NEU	Grup I	11,52±22,92	0,259
	Grup II	8,10±6,65	
LYM	Grup I	2,82±6,50	0,170
	Grup II	1,66±1,02	
MONO	Grup I	0,84±1,03	0,471
	Grup II	0,73±0,60	
EOS	Grup I	0,12±0,14	0,918
	Grup II	0,12±0,15	
RBC	Grup I	4,64±0,93	0,021
	Grup II	4,31±0,84	
HCT	Grup I	39,94±7,08	0,049
	Grup II	37,85±6,17	
HGB	Grup I	13,21±2,42	0,065
	Grup II	12,53±2,25	
MCV	Grup I	85,14±6,97	0,246
	Grup II	86,34±5,95	
MCH	Grup I	28,32±3,06	0,587
	Grup II	28,55±2,23	
PCT	Grup I	0,20±0,12	0,034
	Grup II	0,16±0,08	
PLT	Grup I	305,41±242,93	0,149
	Grup II	257,26±130,44	

(EOS: Eozinofil, HCT: Hematokrit, HGB: Hemoglobin, LYM: Lenfosit, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volum, MONO: Monosit, NEU: Nötrofil, PCT: Platelet crit, PLT: Platelet RBC: Red blood cell, WBC: White blood cell)



Grafik-12: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda WBC Değerlerinin Dağılımı



Grafik-13: Bakteriyemi Ve Sepsisi Olan Hastalarda MCV Değerlerinin Dağılımı

5.TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada her yıl milyonlarca insan ateş nedeni ile hastanelerin acil servislerine başvurmaktadır. Ateşin tedavisi ve takibi, ateşin yeri geldiğinde çok ciddi ve mortal hastalık bulgusu olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ateşin bulgusu olduğu bakteriyemi ve özellikle sepsis hastalarında ölümler çok sık olmaktadır. Mortalite ve morbidite açısından, bakteriyemiden sepsise kadar hastalığın seyri ve evresi önemlidir. Son 20-30 yılda, ateşli hastalıkların tedavisindeki gelişmeler mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur. Fakat günümüzde tıp dünyasında meydana gelen olaylar ve olumsuz gelişmeler bakteriyemi ve sepsisin görülme sıklığını arttırmış ve özellikle sepsisi ölüm sebepleri arasında ilk sıralara çekmiştir. Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına rağmen bakteriyemi ve sepsise bağlı ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Yaklaşık 25 yıldır sepsis insidansı yaklaşık 21 kat artmış, ABD kayıt ve verilerine göre sepsis her yıl 700.000' inin üzerine çıkan yeni vakanın ve 200.000 ölümün nedeni olarak gösterilmiştir (93). Bakteriyemi ve sepsiste mortalitenin yüksek olması genellikle tanı ve uygun tedavinin gecikmesine bağlı olmaktadır. Ancak bunun dışında mortaliteyi etkileyen başka faktörler de vardır ve bunlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bakteriyemi ve sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörlerin bilinmesi muhakkak tanı ve tedavi aşamalarında hekimin daha dikkatli ve daha profesyonel olmasını sağlayacaktır.

Bakteriyemi ve sepsis hastalıkları ile mücadelenin önemi giderek artmaktadır. Çünkü travmadan sonra bile en sık ölüm nedenleri arasında çoklu organ yetmezliğini ortaya çıkaran sepsis tablosu olabilmektedir (91,92). Yapılan çalışmaların değerlendirdiği ve kabul ettiği sağlıklı veya hasta insan popülasyona göre değişmekle birlikte bakteriyemi/sepsis mortalite oranlarının birçok farklı yayınlarda % 19-81 arasında olduğu bildirilmiştir. Fransa ülkesinin 22 sağlık kuruluşunda uygulanmaya çalışılan bir çalışmada sepsis hastalarında mortalite oranı % 60.2 olarak bildirilmiştir. Brezilya'da 2008 li yıllarda epidemiyolojik verilerini sunan bir çalışmada bakteriyemi ve özellikle sepsiste ortalama mortalite oranı % 64 olarak sunulmuştur (94). Brezilya'da yapılan bir çalışmada sepsis sıklığı yüksek ve genel yoğun bakım ünitesi mortalite oranı % 31,1 bulunmuştur (95). Avrupa ve ABD'deki çalışmalarda sepsisli hastalarda genel mortalite oranı % 13,5 - % 53,6 olarak bildirilmiştir (96-99). Medline taramasına göre ülkemizde bakteriyemi ve sepsiste mortalite ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada bakteriyemi ve sepsisli hastalarda sıklık % 67,7 bulunurken genel

mortalite oranı % 24,4 bulunmuştur (100). Yine Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada ağır sepsis hastalarında retrospektif incelemede genel mortalite oranı % 64,2 ve hedefe yönelik tedavi uygulaması sonrası ise % 54,8 olarak bulunmuştur (101). Başka bir çalışmada sepsisli hastalarda mortalite oranı % 42,8 olarak bulunmuştur (102). Çalışmamızda bakteriyemi hastalarının tamamı taburcu edilirken, sepsisli hastaların % 18,3 ü tedaviye yanıt vermeyerek ölmüştür. Literatüre göre mortalite oranı düşük olsa da ölen hastaların tamamının sepsis grubundan olması bakteriyemiye göre daha mortal olduğunu göstermiştir.

Yaş, bakteriyemiye göre sepsiste bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada 45 yaş üstü mortalite ile ilişkili bulunmuştur (103). Sepsis insidansı orantısız olarak yaşlı erişkin (≥ 65 yaş) hastalarda artmıştır ve sepsis için yaş bağımsız bir mortalite belirteçidir. Dahası hastane yatışı sırasında ölen yaşlı erişkinlerin daha erken öldüğü ve hayatta kalan yaşlı erişkinlerin ise taburcu olduktan sonra özel bir bakıma veya rehabilitasyona daha sık ihtiyaç duyduğu görülmüştür (104). İleri yaş ayrıca bakteriyemik bireylerde sepsisin gelişimine katkıda bulunan önemli değişkenlerden biridir (105). Fırat üniversitesinde yapılan çalışmada yaş artışı mortaliteyi artıran bir faktör olarak bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda ölen sepsisli 11 hastadan 7 si 45 yaş üzeri iken, 5 hasta ise 65 yaş üzeri idi. Dolayısıyla yaşın mortalite ile ilgili olduğu bakteriyemi ve sepsis bir arada değerlendirildiğinde değil de sepsiste tek başına değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Ateşli hastalıklardan sonra meydana gelen bakteriyemi ve sepsis tablosunda literatürde cinsiyetin mortalite için bir risk faktörü olması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Birçok çalışmada farklı sonuçlar göstermiştir. Bir çalışmada cinsiyetin hiçbir yaş grubunda önemli bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (91). Cinsiyet bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada (97) sepsiste erkekler % 63 oranında ve kadın cinsiyet mortalite prediktörü olarak bildirilmiştir. Yine bir diğer çalışmada (107) erkekler 63,9 oranında bulunmuştur. Başka bir çalışmada cinsiyetin mortaliteye etkisi bulunmamıştır (103). Cerrahi yoğun bakım ünitesi sepsis hastalarıyla yapılan bir çalışmada kadın cinsiyeti mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (108). Pietropoli ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif kohort bir çalışmada 98 tane yoğun bakım ünitesinden toplam 18757 hastayı incelemişler. Bu inceleme sonucunda sepsis ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların cinsiyetleriyle mortaliteleri arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmişler.

Çalışma sonucunda elde ettikleri sonuçlarda 8702 (% 46) kadın hastanın mortalitesinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varmışlar (OR:1.11) (109).M.W. Wichman ve arkadaşları, yapmış olduğu bir çalışmada yoğun bakım ünitelerine yatan toplam 4218 hastayı değerlendirmişler. Bu değerlendirmede hastaların 2709 tanesi erkek ve 1509 tanesi kadınmış. Kadın hastaların % 7,6 'sında erkek hastaların % 10,4'ünde sepsis gelişmiş. Bu hastalarda mortaliteyi değerlendirdikleri vakit; kadınlarda % 65,5, erkeklerde % 64,9 değeriyle karşılaşmışlar. Sonuç olarak bakteriyemi ve sepsite mortaliteyle cinsiyet arasında ilişki yoktur sonucuna varmışlardır (110). Bizim çalışmamızda bakteriyemi ve sepsis tanısı alan 200 hastanın 98 (%49)'i bayan 102 (% 51)'si erkek idi. Bu fark istatistiksel anlamsızdı. Bizim elde ettiğimiz bu sonuç literatür ile uyumlu idi.

Hastanede kalınan gün sayısı bir çalışmaya göre (97) medyan olarak 3 (2-7) olarak bulunmuştur. Kobayashi ve arkadaşlarının (91) çalışmasına göre, uzun süre hastanede yatmanın risk faktörleri olarak sepsis, şok ve multiorgan yetmezliği gibi komplikasyonların varlığı olarak belirtilmiştir. Nitekim çalışmamızda yatış süresinin sepsiste bakteriyemiye göre uzun olması literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Ek hastalık ve enfeksiyon odağı irdelendiğinde acil servise başvuran hastalarda taşikardi, takipne,hipotansiyon, gittikçe artan hava açlığı, idrar miktarında azalma mortalite için risk faktörleridir. Ayrıca hipertermi (>38 0C), hipotermi (<36 0C), hipokapni (Pa CO₂<32), lökositoz (WBC>12.000/ul) veya %10 olgunlaşmamış bant formasyonunda hücre varsa yine hasta mortalite için tehlike sınırına girmiştir (121). Sepsisli, hipovolemik şoklu ve kan kültürü pozitif hastaladaki mortalite oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. Bununla beraber hastaların çoğunda enfeksiyon odağının solunum yollarından kaynaklandığı bulundu. Enfeksiyona sebep herhangi bir durumda sonra gelişen en sık ölüm nedeleri; ilerleyen dönemde gelişen çoklu organ yetmezliği, SIRS veya sepsistir (91,92) .

Bakteriyemi ve sepsis hastalarında organ disfonksiyonu ve altta yatan hastalık sıklığı ile bunların mortalite üzerine etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Alberti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (111) vakaların yaklaşık % 46,1'inde kardiyovasküler sistem hastalığı, % 75,9' unda solunum sistemi hastalığı, % 77,4'ünde böbrek yetmezliği, % 15,2'sinde hematolojik hastalık, % 50'sinde nörolojik bozukluk varlığı bildirilmiştir. Yine Alberti ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan makalelerinde immüno-supresyon, KOAH, kalp yetmezliği,kronik karaciğer hastalığı(karaciğer sirozu) ve KBY' nin sepsisli vakalarda

ölüm-mortalite riskini arttırdığını bildirmişlerdir (112). Arvanitidou ve arkadaşları malignite, DM, KOAH ve sirozun mortaliteyi arttırmadığını bildirmişlerdir (113). 2009' da yayınlanan başka bir makalede komorbidit durumların sepsisli hastalarda hastane içi mortalite hızı ve seyri için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (114). Bir çalışmada hematolojik kanser ve siroz mortalite belirteci olarak belirlenmiştir (97). Diğer bir çalışmada (107) en sık komorbidite immunsupresyon (%30,9), diğer komorbiditeler ise sıklıklarına göre DM (% 26), KBY (%11,6), KKY (% 10,8), siroz (% 8,9), kronik solunum yetmezliği (% 7,6) olarak belirlenmiş, immunsupresyon mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Van Gestel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (115) sepsis olgularında sırasıyla kronik akciğer hastalığı % 26 ve % 25, kalp hastalığı % 9 ve % 8, karaciğer yetmezliği %1 ve %2, DM %19 ve %17, böbrek yetmezliği % 10 ve %13, solid tümör % 24 ve % 26, kalp hastalığı öyküsü olanlar %13 ve %13 oranlarında bildirilmiştir. Fırat Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, sepsis saptanan olguların %79' unda solunum yetmezliği, %79'unda nörolojik bozukluk, %28,3'ünde solid tümör, %25,9'unda böbrek yetmezliği saptanmıştır. Solunum yetmezliğinin mortaliteyi arttırıcı etkisinin olduğu bununla birlikte, kronik akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluğun bu çalışmada mortaliteyi arttırmadığı saptanmıştır (106). İstanbul'da yapılan bir çalışmada DM, böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar mortalite ile ilişkili bulunmazken kronik respiratuar hastalıklar mortalite ile ilişkili bulunmuştur(100). Bizim çalışmamızda bakteriyemi ve sepsis hastalarına eşlik eden en sık kronik hastalık % 13,5 ile diyabet iken iken en sık saptanana enfeksiyon odağı % 48 ile solunum yolu kaynaklı olmuştur. Dolayısıyla kronik hastalık ve enfeksiyonun kaynaklandığı sistem açısından literatür ile uyumlu gelmiştir.

Hemogramda görülen lökosit yüksekliği ve lenfosit düşüklüğünün kanda bakterinin artması(bakteriyemi) ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Lenfosit düşüklüğü ve bakteriyemi arasındaki ilişki lenfositlerin yüzeyinde yer alan çok sayıda TNF- α bağlayabilen reseptörlerin var oluşu ve bu reseptörlerin uyarılması neticesinde lenfositlerin apoptoza sürüklendiği bilgisine dayanmaktadır (116). Çalışmamızda bakteriyemi ve sepsisli hastaların tanı konulduktan sonraki lenfosit seviyelerinin prognostik değeri incelendiğinde ölen hasta grubu ile sağ kalan grup arasında istatistiksel anlamlılık arzeden fark saptanmamıştır. Çalışmada lenfosit seviyesi counter sayımlarına göre yapıldığı için yanlış sonuç oranının yüksekliği nedeni ile anlamlı sonuç elde edilmemiş olabileceği kannatine varılmıştır. Lenfosit düşüklüğü gibi tanı esnasında lökosit yüksekliği ve izlemde lökosit değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık arzeden fark bulunmamıştır.

Sepsis hastaları lökositoz kadar lökopeni ile karşımıza çıkabilmekte olup çalışma grubumuzda lökopenik ve nötroopenik hastaların varlığı nedeni ile tanı anı beyaz küre yükseklığı ve izlemde beyaz küre takiplerinin gruplar arası anlamlılığa kavuşmadığını düşünmekteyiz.

C reaktif protein(CRP) bir akut faz reaktanı olup IL-1, IL-6, TNF- α , gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarılması sonucu ile karaciğerden salgılanan bir akut faz proteinidir. Enfeksiyon, inflamasyon, travma, yanık vb. gibi vücudu etkileyen birçok durumda kandaki seviyesi yükselmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda yeni başlayan bir enfeksiyon hastalığını tesbit etme, tedaviye verilen cevabı değerlendirme gibi faydalarının olması nedeni ile günlük ve duruma göre gün aşırı C reaktif protein takibi önerilmektedir. CRP değerinin prognozu gösterebildiği hakkında değişik yayınlar yapılmış ve yayınlanmıştır. Prieto ve arkadaşlarının 2008' de yayınladıkları makalelerinde yoğun bakımda yatan hastalarda C reaktif proteinin değeri ile APACHE skorunun korele olduğunu, C reaktif protein düzeyinin organ disfonksiyonuna sürüklenmenin ve mortalite konusunun prognostik bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (117). Fakat bunun aksine Silvestre ve arkadaşları 2009 yılında 158 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada CRP takibinin sepsis tanısı ve prognozu belirlemede iyi bir gösterge olmadığını belirtmişlerdir (118). Bizim çalışmamızda CRP düzeylerinin yüksek olması bakteriyemi ve sepsiste hasta takibinde önemli bir belirteç olmasına karşın, bakteriyemi ve sepsisin ayırımında kayda değer bir fark oluşturmamıştır.

Platelet düşüklüğü sepsis hastalarında DİK(dissemine intravasküler koagülopati)'in erken göstergelerindedir, aynı zamanda enfeksiyona sekonder kemik iliği baskılamasını da gösterir. Dissemine intravasküler koagülasyon önemli bir organ disfonksiyonu ve yetmezliği nedenidir, ayrıca sepsisli hastaların izleminde kan koagülasyon kaskadının önemi günümüzde daha iyi anlaşılmış ve bu yol üzerine etkili olan ilaçlar tedavide yerlerini almıştır. Medline taramamızda trombosit düşüklüğü ile sepsis mortalitesi arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamıştır. Platelet seviyelerinde başlangıçtaki gün dışında tüm ölçümlerde her iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat RBC, HCT ve PCT gibi diğer hemogram belirteçleri sepsiste bakteriyemiye göre daha düşük bulunmuştur. Yine çalışmamızda platelet düşüklüğü ön plana çıkmasa da RBC, HCT ve PCT nin bakteriyemi ve sepsis prognozunu izlemede önemi yüksek belirteçler olacağını düşündürmektedir. Kolay ve ucuz olarak tekrar tekrar bakılabilir olması ve maliyet açısından oldukça avantajlı olması da diğer bir avantajdır. Literatürde eozinofil düşüklüğünün sepsisli hastalarda iyi bir mortalite göstergesi olacağını

(119) ve enfeksiyon izleminde C reaktif proteine kıyasla daha kullanılabilir bir hemogram parametresi olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (120). Bizim merkezimizin counter sayımlarına göre eozinofil düzeyleri güvenilir olmadığından çalışmamızda bu parametre dikkate alınmamış ve karşılaştırma yapılmamıştır.

Çalışmamızda hastaneye başvuran hastaların hepsi yüksek ateşli idi. Fakat sepsis grubu bakteriyemi yaş grubuna göre daha subfebril idi. Dolayısıyla hipertermi derecesi sepsiste mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Yine sepsis tanı kriterlerinden olan tansiyon arteryel düşüklüğü, sepsis hastalarında bakteriyemi hastalarına göre daha ön plana çıkmaktadır. Hipoperfüzyona neden olan bu durum sepsiste GKS'nin bakteriyemiye göre neden daha düşük olduğunu da açıklamaktadır. Sepsiste bakteriyemiye göre hipermetabolik durumların daha ön planda olması nedeni ile glukoz ve albumin düzeyi daha düşük bulunmuş olup, kalsiyum düşüklüğü ve fosfor yüksekliği literatür ile ilişkili bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Enfeksiyon kaynağı en sık solunum yolu kaynaklıdır. En sık eşlik eden hastalık DM idi. Taşikardi ve kan oksijen saturasyonu gibi değişkenler en fazla sepsiste düşmüş olarak tespit edilmiştir. Sepsis grubu, bakteriyemi grubuna göre daha subfebril idi. Sepsis hastalarındaki albumin değerleri, tansiyon arteryel ve arteryel kan gazı saturasyonu daha düşük bulundu. Buna ek olarak RBC, HCT ve PCT gibi diğer hemogram belirteçleri sepsiste bakteriyemiye göre daha düşük bulunmuştur. Dolayısı ile sepsisin morbidite ve mortalitesi yüksektir. Sepsis ve diğer ateşli hastalıklar çok yüksek maliyetin yanında gereksiz antibiyotik kullanımının en önemli gerekçesidir. Bunun yanında donanımlı hastanelerin yoğun bakımlarında tedavileri sürdürülmelidir. Bu da çok yüksek bir maliyetin yanında eğitilmiş yardımcı sağlık personeli gereksinimi olan önemli bir husustur.

KAYNAKLAR

1. Blatteis CM. The cytokine-prostaglandin cascade in fever production: fact or fancy. *J Therm Biol.* 2004; 29(7): 359-68.
2. Adedipe A, Lowenstein R. Infectious emergencies in the elderly. *Emerg Med Clin N Am* 2006; 24: 433-48.
3. Nicolasora N, Kaul DR. Infectious disease emergencies. *Med Clin N Am* 2008; 92: 427-41.
4. Güloğlu R, Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C, Mercan S, Özmen V, Sökücü N. Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002; 283 95.
5. Çetinkale O, Ça kurlu H, Ayan F, Şenyuva C, Pusane A. Bağışıklık sisteminde tarvmadan sonra oluşan baskı ile enfeksiyona karşı direncin azalması arasındaki ilişkinin araştırılması. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1992; 23: 369-74.
6. Holmes JH, Heimbach DM, Andersen FC, Billiar DK, Dunn TR, Hunter DL, Polloc RE. *Schwartz s Principles of surgery* 2005; 8: 189-222.
7. Blatteis CM, Sehic E, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 168-77.
8. Blatteis CM, Sehic E. Fever: how many circulating pyrogens signal the brain? *News Physiol Sci* 1997; 12: 1 9-20.
9. Boulant JA. Role of the pre-optic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 157-61.
10. Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y. Involvement of cyclooxygenase-2 in LPS-induced fever and regulation of its mRNA by LPS in the rat brain. *Am J Physiol* 1997; 272: 1712-25.
11. Davatelis G, Wolpe SD, et al. Macrophage İnşammatory Protein-1: A prostoglandin-independent endogeno-us pyrogen. *Science* 1989;243: 1066-8.
12. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988;10: 168-89.
13. De Vries HE, Moor AC, Blom-Roosemalen MC, et al. Lymphocyte adhesion to brain capillary endothelial cells in vitro. *J Neuroimmunol* 1994; 52: 1 8-9.
14. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999; 179(2): 294-304.
15. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and in-duces production of interleukin-1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433-50.
16. Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of in-terleukin-1b: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci* 1998; 18: 9471-9.

17. Givalois L, Dornand J, Mekaouche M, et al. Temporal cascade of plasma levels surges in ACTH, corticosterone, and cytokines in endotoxin-challenged rats. *Am J Physiol* 1994; 266: 164-70.
18. Grace CJ. Fever. In: *Medical Management of Infectious Disease*. Eds: Grace C. Marcel Dekker, Inc. New York, 2003, 1-16.
19. Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, Takemiya T, Shiraki T, Kobayashi S. Brain-specific endothelial induction of prostoglandin E2 synthesis enzymes and its temporal relation to fever. *Neuroscience Research* 2002; 44: 51-61.
20. Li S, Gootha S, Balou LR, Blatteis CM. Intracerebroventricular interleukin-6, macrophage inflammatory protein-1b and IL-18: pyrogenic and PGE2-mediated? *Brain Research* 2003;992: 76-84.
21. MacKowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition, New York, Churchill Livingstone, 2000; 604-22.
22. Maier SF, Goehler LE, Şeshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 289-300.
23. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JWM. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31: 178-84.
24. O'Banion MK. Cyclooxygenase 2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* 1999; 13: 45-82.
25. Pittman QJ, Poulin P, Wilkinson, MF. Role of neurohypophysial hormones in temperature regulation. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 689: 375-81.
26. Rintala EM, Nevalainen TJ. Group-II phospholipase-A2 in sera of febrile patients with microbiologically or clinically documented infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 864-70.
27. Romanovsky AA, Ivanov AI, Szekely M. Neural route of pyrogen signaling to the brain. *Clin Infect Dis* 2000;31: 162-7.
28. Romanovsky AA, Ivanov AI, Karman EK. Blood-borne, albumin-bound prostaglandin E2 may be involved in fever. *Am J Physiol* 1999; 276: 1840-4.
29. Schic E, Blatteis CM. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs. *Brain Res* 1996; 726: 160-6.
30. Stitt JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 1986; 59: 137-49.
31. Tabak F, Öztürk R. Ateş patogenezi ve tedavisi üzerine yeni yaklaşımlar. *Bilim Dialog* 1991; 6: 25-9.
32. Tabak F, Mert A, Çelik AD, Özaras R, Altıparmak R, Öztürk R, Aktuğlu Y. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003;31(6): 417-20.

33. Tabak F. Enfeksiyon hastalıklarına klinik yaklaşım. Ed: Tabak F. Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı, İstanbul, 2003; 5-18.
34. Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20: 864-74.
35. Parrillo JE Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1472-3.
36. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev. Infect Dis* 1991;13: 34- 46
37. Bates DW, Goldman L. and Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265: 365–369
38. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. *Clinical Microbiology Newsletter* 2002; 24; 49–53.
39. Reiner LG, Wilson MI, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65
40. Brown EJ, et al. The role of antibody and complement in the reticuloendothelial clearance of pneumococci from the bloodstream. *Rev infect Dis* 1983; 5(14):797-805
41. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 906-26.
42. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby, 1999; 471-514.
43. Uzun Ö. Sepsis. Uzun Ö, Ünal S (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002; 613-23.
44. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9.
45. Nyström OP. The systemic inflammatory response syndrome: Definitions and etiology. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 1-7.
46. Doğanay M. Sepsis. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 621-36.
47. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
48. Marshall JC, Cook DC, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
49. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2002; 286: 1754-8.

50. Dhainaut JF, Yan B, Cariou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 318-24.
51. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med*. 2004;32:1928-48.
52. Kanjii S, Dewlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1389-402.
53. Alp E, Doğanay M. Sepsiste aktive protein C tedavisi. *Flora* 2003; 8: 3-14.
54. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research* 2003; 60: 49-57
55. Wenzel PR, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 407-13.
56. Tabak F. Sepsis ve septik şok. *Prognoz* 1999; 2: 178-85.
57. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: A renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care Med* 2001; 5: 1-5.
58. Rice TW, Wheeler AP. Clinical pearls severe sepsis. *Infect Med* 2003; 20: 184-93.
59. Giuliano KK. Physiological monitoring for critically ill patients: testing a predictive model for the early detection of sepsis. *Am J Crit Care Med*. 2007; 16: 122-31.
60. Chopra M, Sharma AC. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Life Sci*. 2007; 81: 306-16.
61. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock*. 2007; 28: 265-9.
62. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1599-608.
63. Zanotti Cavazzoni SL, Dellinger RP. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care*. 2006; 10: 2-3.
64. Mackenzie I. The Management Of Sepsis. Update in anaesthesia. 2001; 8: 1-3.
65. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Survivng Sepsis Campaign: International guidelines for Management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296-327.

66. Koneman EW, Stephen DA, Janda WM, Schreckenberger PC. Introduction to microbiology. In: Koneman EW, Stephen DA, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC eds: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Philadelphia: Lippincott. 1998; 5: 153-64.
67. Baaron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Microorganisms encountered in the blood. In: Bailey – Scott's Diagnostic Microbiology. St. Louis. Baltimore: Mosby. 1994; 9: 193- 209.
68. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji: Kanın Mikrobiyolojik İncelenmesi. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 1995; 2: 319-29.
69. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial Blood stream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. Clin Infect Diseases. 1999; 29: 239-44.
70. Eberhard, Habitz M, Brunkhorst M, Kliem V, Koch M. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis)and invasive bacterial infection. Arthritis-Rheumatism. 1997; 40: 1250-6.
71. Kuse E, Lagefeld I, Jaeger K, Kulpmann W. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: A variable to differentiate acute rejection from infection. Crit Care Med. 2000; 28: 555-9.
72. Hammer S, Meisner F, Dirscheld F, Fraunberger P, Meiser B, Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. Intensive Care Med. 2000; 26: 182-6.
73. Assicac M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infections. Lancet. 1993; 341: 515-8.
74. Flischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation in neutropenic children with cancer. Intensive Care Med. 2000; 26: 202- 11.
75. Ugarte, Silva E, Mercan D, Vincent J. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 1999; 27: 498-504.
76. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki K. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2000; 26: 148-52.
77. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tang B, Seppelt I. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2007; 35: 1019-26.
78. Girbes AR, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ. Pharmacological treatment of sepsis. Fundam Clin Pharmacol. 2008; 22: 355-61.
79. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, 1. Cilt, İstanbul 2008; 1375-85.

- 80.** Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: Etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 8-16.
- 81.** Gupta AK, Roy DR, Conlan ES, Crawford AH. Torticollis secondary to posterior fossa tumors. J Pediatr Orthop 1996; 16: 505-507.
- 82.** Stephen L, Martin G. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 527-48.
- 83.** Güçlü AÜ, Kılıç A, Küçükarslan A, Beyin-omurilik-sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 204- 208.
- 84.** Biller ve ark, 2008; The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, 1996.
- 85.** Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, MSS İnfeksiyonları, Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 2002; 2: 691-707.
- 86.** Gray LD, Federko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 130-45.
- 87.** Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 2003; 16: 11-4.
- 88.** Çelik İ, Kalkan A, Felek S, Onüç tüberküloz menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi 1999; 13: 209-13.
- 89.** Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG, The rational clinical examination. Does this adult patient. Have acute meningitis? JAMA 1999; 282: 175-81.
- 90.** Van de Beek D, de Gans J, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. Lancet 2004; 4: 139-43.
- 91.** Kobayashi K, Ikeda H, Higuchi R, Nozaki M, Yamamoto Y, Urabe M. Epidemiological and outcome characteristics of major burns in Tokyo. Burns 2005; 31: 3-11.
- 92.** Jie X, Baoren C. Mortality rates among 5321 patient with burns admitted to a burn unit in china:1980 1998. Burns 2003; 29: 239-45.
- 93.** Harrison' s 17 the internal medicine 2008; chap 265:1695-6.
- 94.** Rezende E. Et al., Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. Clinics (Sao Paulo). 2008Aug; 63(4): 457-64.
- 95.** Fernando Zanon et al. Sepsis in the Intensive Care Unit: Etiologies, Prognostic Factors Revista Brasileira de terapia intensiva 20.2 (2008): 128-134.
- 96.** Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med, 2007; 33: 606- 18.
- 97.** Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med, 2006 ;34: 344-53.
- 98.** Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med, 2001; 344: 699-709

99. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-9.
100. Zuhâl Karakurt, Tûlay Yarkin, Nalan Adigûzel, Gûkay Gûngûr, Ôzlem Yazıcıoğlu Moçin, Ôzlem Soğukpınar, Eylem Acartûrk, Gûlgûn Çetintaş, Ayşem Aşkım Ôztin Gûven, Reha Baran, Solunumsal yoğun bakım ûnitesinde sepsis protokolû uygulaması: bir yıllık deneyim. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi* – 2010; 1(2): 35-9.
101. Elif çopuroğlu ve Yalım dikmen, Oktay demirkıran, Tuđhan utku, Seval ûrkmez, Protokole dayalı tedavinin ağır sepsis mortalitesi üzerine etkisi. *Tûrk Yoğun Bakım Derneđi dergisi* – 2011; 9(3):90-8.
102. Ôykû Aksoy Arslan, Gûzin Ôztûrk, Burak Arslan, Tufan Tûkek, Sepsisli yaşlı hastalarda mortaliteyi belirlemede sistatin-c ve pro-bnp'nin etkisi. *Gaziantep tıp dergisi* – 2014; 20 (1): 47-51.
103. H V Prashanth, R M Dominic Saldanha, Shalini Shenoy, Shrikala Baliga. Predictors of mortality in adult sepsis. *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(4): 856 – 61.
104. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 15-6.
105. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, et al. Septic shock in bacteriemic patients: Risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 71-5.
106. Erol sevim, İlhami Çelik, Gûlden Eser Karlıdağ, Fırat ûniversitesi Hastanesi yoğun bakım ûnitelerinde gelişen nozokomiyal sepsiste mortalite için risk faktûrleri. *Fırat tıp dergisi* – 2011; 16(2): 71-7.
107. Quenot JP1, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirof A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A., The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013 Apr 25; 17(2): 65-6.
108. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg.* 1999 Dec; 134(12): 1342-7.
109. Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med.* 2010 Oct; 7(5): 422-37.
110. M. W. Wichmann, D. Inthorn, H. -J. Andress and F. W. Schildberg Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome *Intensive Care Medicine* Volume 26, Number 2000; 2: 167-72.
111. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 108-21.

- 112.** Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al: Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 77–84
- 113.** Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Prognostic factors for nosocomial bacteremia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2005; 61; 219-24.
- 114.** Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *EpidemiolInfect* 2009; 137: 1333-41.
- 115.** Van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care. *Crit Care Med* 2004; 8: 153-62.
- 116.** D H Wyllie, et al. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004; 57: 950–5.
- 117.** Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM., C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit: *Med Intensiva*. 2008 Dec; 32(9): 424-30.
- 118.** Silvestre J. et al., Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med*. 2009 May; 35(5): 909-13.
- 119.** Abidi K, et al., Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*. 2008;12(2):59-60.
- 120.** Ho KM, Towler SC. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care*. 2009 May; 37(3): 450-6.
- 121.** Çetinkale O, Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtolu M. *Travma* 1. Bask. 2005; 29: 563-93.

