



**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**SEPTİK ŞOKTA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ENFLAMATUAR VE HEMODİNAMİK  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Muhammed Nezh KOÇ

Uzmanlık Tezi

**KONYA 2025**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

**SEPTİK ŞOKTA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ENFLAMATUAR VE HEMODİNAMİK  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Muhammed Nezh KOÇ  
ORCID: 0000-0002-1088-1521

Uzmanlık Tezi

Danışman  
Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA  
ORCID: 0000-0003-2525-4480

**KONYA 2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda çalışmanın gurur ve onurunu yaşadım. Bu süreçte bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, rehberliğiyle mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan ve insani duruşuyla bizlere örnek olan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Alper Yosunkaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ruhiye Reisli olmak üzere, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Aybars Tavlan, Prof. Dr. Atilla Erol, Prof. Dr. Ahmet Topal, Prof. Dr. Gamze Şarklılar, Prof. Dr. Alper Kılıçaslan, Prof. Dr. Funda Gök, Doç. Dr. Şule Arıcan, Doç. Dr. Gülçin Büyükbezirci ve Doç. Dr. Resul Yılmaz'a şükranlarımı sunarım.

Bu zorlu yolculukta, meslek hayatımın en ağır ve zor anlarını birlikte paylaştığımız, desteği ve dayanışmalarıyla güç bulduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma; eğitim sürecimde emeği geçen Anestezi, Algoloji Bilim Dalı ve Reanimasyon çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgileri ve emekleriyle bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan canım annem Şerife Koç, babam Mehmet Koç ve sevgili kardeşlerime minnettarım.

Son olarak, bu zorlu ve yorucu süreç boyunca desteğini her daim hissettiğim, hayatımın her anında yanımda olan can yoldaşım ve eşim Sümeyye Koç'a gönülden teşekkür ederim.

**Ocak 2025**

**Dr. Muhammed Nezih KOÇ**

## ÖZET

### SEPTİK ŞOKTA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ENFLAMATUAR VE HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ, MUHAMMED NEZİH KOÇ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

**Amaç:** Bu uzmanlık tezinin amacı, dirençli septik şok nedeniyle terapötik plazma değişimi (TPD) uygulanan hastalarda, TPD'nin interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) seviyeleri ile hemodinamik, biyokimyasal ve klinik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, tek merkezli, prospektif ve kontrolsüz gözlemsel bir araştırma olarak gerçekleştirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde septik şok gelişen, standart sepsis tedavilerine yanıt vermeyen ve norepinefrin ihtiyacı  $\geq 0.4$  mcg/kg/dk olan erken evre (şok başlangıcı  $< 24$  saat) 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara standart bakıma ek olarak tek seferlik TPD uygulanmıştır. TPD öncesi ve sonrası klinik ve biyokimyasal veriler toplanmış, sitokin düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** TPD öncesi ve sonrası tüm sitokin seviyelerinde genel olarak azalma görülmüştür. Ancak IL-6 ve TGF- $\beta$  seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır (sırası ile  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). TGF- $\beta$  seviyelerindeki azalma, 28 günlük mortalite üzerinde olumlu etki yaratmıştır. TPD tedavisi öncesi SOFA skorları median (max-min) olarak 13 (9-18) iken TPD tedavisi sonrası 11.5 (9-16) olarak tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ ). TPD sonrası hemodinamik iyileşme kaydedilmiş, OAB) / norepinefrin (NE) doz oranında TPD sonrası 6.saat ve 24.saatte anlamlı artış saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri de TPD uygulaması sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmeye başlamış ve çalışma süresince düşüş devam etmiştir. TPD ile ilişkili olarak hipokalsemi dışında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Terapötik plazma değişimi, dirençli septik şoklu hastalarda erken dönemde inflamatuvar yanıtın baskılanması ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasında etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak, mortalite üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, septik şok, terapötik plazma değişimi, hemodinami, sitokinler

## ABSTRACT

### EFFECTS OF THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE ON INFLAMMATORY AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN SEPTIC SHOCK, MUHAMMED NEZİH KOÇ, SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

**Objective:** The aim of this specialization thesis is to evaluate the effects of therapeutic plasma exchange (TPE) applied to patients with resistant septic shock on the levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), as well as hemodynamic, biochemical, and clinical parameters.

**Method:** This study was conducted as a single-center, prospective, and uncontrolled observational study after obtaining approval from the Necmettin Erbakan University Non-Drug and Non-Medical Device Clinical Research Ethics Committee. Twenty-five early-stage (shock onset < 24 hours) septic shock patients admitted to the intensive care unit, who did not respond to standard sepsis treatments and required norepinephrine  $\geq 0.4$  mcg/kg/min, were included in the study. Patients underwent a single TPE session in addition to standard care. Clinical and biochemical data were collected before and after TPE, and cytokine levels were measured using the ELISA method.

**Results:** A general reduction in all cytokine levels was observed before and after TPE. However, significant decreases were detected in IL-6 and TGF- $\beta$  levels ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively). The reduction in TGF- $\beta$  levels had a positive effect on 28-day mortality. The median (min-max) SOFA scores decreased from 13 (9-18) before TPE to 11.5 (9-16) after TPE ( $p < 0.01$ ). Hemodynamic improvement was observed after TPE, with a statistically significant increase in the mean arterial pressure (MAP) / norepinephrine (NE) dose ratio at the 6th and 24th hours ( $p < 0.01$ ). Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels also showed a statistically significant decrease immediately after TPE and continued to decline throughout the study. No side effects were observed related to TPE, except for hypocalcemia.

**Conclusion:** Therapeutic plasma exchange may be an effective treatment option for suppressing the inflammatory response and achieving hemodynamic stability in patients with resistant septic shock during the early phase. However, larger-scale randomized controlled trials are required to better assess its impact on mortality.

**Keywords:** Sepsis, septic shock, therapeutic plasma exchange, hemodynamics, cytokines.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Sepsis .....	4
2.1.1 Sepsis ve Septik Şok .....	4
2.1.2 Tarihçe .....	5
2.1.3 Epidemiyoloji ve İnsidans .....	6
2.1.4 Sepsis Patofizyolojisi ve Sitokinlerin Rolü .....	7
2.1.5 Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası 2021 .....	8
2.2. Terapötik Plazma Değişimi .....	19
2.2.1 Tarihçe .....	20
2.2.2 Plazma Uzaklaştırma Yöntemleri .....	21
2.2.3 Replasman Sıvıları .....	22
2.2.4 TPD'nin Komplikasyonları .....	23
2.2.5 Sepsiste TPD .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1. Çalışma Tasarımı, Dizaynı ve Etik Kurul Onayı .....	27

3.2.	Hasta Seçimi .....	27
3.2.1	Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri .....	27
3.2.2	Çalışmaya Dışlanma Kriterleri .....	27
3.3.	Uygulanan Tedaviler.....	28
3.3.1	Standart Tedavi .....	28
3.3.1	Terapötik Plazma Değişimi .....	29
3.4.	Verilerin Toplanması.....	30
3.5.	Sitokin Düzeylerinin Analizi .....	31
3.6.	Birincil ve İkincil Sonlanım Noktaları .....	31
3.7.	İstatistiksel analiz .....	32
4.	BULGULAR .....	33
5.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR .....	48
6.	KAYNAKLAR .....	63

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 2.1.** Santrifüj TPD, membran filtrasyon TPD ve hemodiyaliz farkları

**Tablo 2.2** TPD ile ilişkili komplikasyonlar

**Tablo 3.1** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru

**Tablo 4.1** Çalışmada incelenen hastalarımızın demografik verileri, APACHE II skorları ve yandaş hastalıkları.

**Tablo 4.2** Hastalarımızın enfeksiyonun vücut bölgelerine göre dağılımı ve belirlenen etken patojenler

**Tablo 4.3** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası noradrenalin dozu ile hemodinamik verilerinin değişimi (Ort ± SD)

**Tablo 4.4** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin değişimi (Ort±SD).

**Tablo 4.5.** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası dolaşımdaki sitokin düzeylerinde gözlenen değişimler (Ort ± SD)

**Tablo 4.6** Çalışmamızdaki analiz ettiğimiz sitokin düzeylerinin 28 günlük mortalite üzerine Cox regresyon analizi sonuçları

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1** Santrifüjleme ve membran ayırma terapötik plazma değişiminin karşılaştırılması

**Şekil 3.1** Çalışma katılımcılarının akış şeması

**Şekil 4.1** Plazma değişiminin SOFA skoru üzerine etkisi

**Şekil 4.2** Plazma değişiminin başlamasından hemen önce ve sonra noradrenalin dozu

**Şekil 4.3** TPD işlemi öncesi, esnasında ve sonrasında noradrenalin dozlarının değişimi

**Şekil 4.4** Plazma değişiminin başlamasından hemen önce ve sonra OAB'nin noradrenalin dozuna oranını

**Şekil 4.5** Plazma değişiminin başlamasından hemen önce ve sonra kan PCT ve CRP düzeyleri

**Şekil 4.6** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  düzeylerinde gözlenen değişim

**Şekil 4.7** Olgularımızın enfeksiyon bölgesine göre 28 günlük sağkalım analizi

## KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ADAMTS13	a disintegrin-like metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 13
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody
APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASFA	Amerikan Aferez Derneği
AT-III	Antitrombin III
CO	Kardiyak output
CPFA	Kombine plazma filtrasyonu ve adsorpsiyonu
DAB	Diastolik arter basıncı
DAMP	Hasar ilişkili moleküler desenler
DM	Diabetes Mellitus
ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
ESICM	The European Society of Intensive Care Medicine
GKS	Glaskow koma skoru
HT	Hipertansiyon
IFN- $\gamma$	İnterferon gama
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IV	İntravenöz
MRSA	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
NE	Norepinefrin
OAB	Ortalama arter basıncı
PAMP	Patojenle ilişkili moleküler desenler
PCT	Prokalsitonin
PEEP	Positive End-expiratory Pressure
PLT	Platelet

RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
RRT	Renal replasman tedavisi
SAB	Sistolik arter basıncı
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SRRT	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
SSC	Sepsis Sağkalım Kampanyası
suPAR	Soluble urokinase plasminogen activator receptor
SV	Atım hacmi
SVR	Sistemik vasküler direnç
SVV	Atım hacmi varyasyonu
TGF- $\beta$	Transforme edici büyüme faktörü beta
TLR4	Toll-like reseptör 4
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü alfa
TPD	Terapötik Plazma Değişimi
TTP	Akut trombotik trombositopenik purpura
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen uygunsuz konak yanıtı sonucu ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile karakterize bir klinik sendromdur (Singer et al., 2016). Daha ağır bir tablo olan septik şok ise, dolaşımsal, hücrel ve metabolik anormalliklerin eşlik ettiği, yüksek mortalite oranına sahip bir sepsis alt türüdür. Septik şoklu hastalar, hipovoleminin yokluğunda ortalama arteriyel basınçlarını 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör ihtiyacı duyan ve serum laktat seviyeleri 2 mmol/L'nin üzerinde olan bireyler olarak tanımlanmıştır. Literatürde septik şoklu hastaların mortalite oranının %40'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016). Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen sepsis ve septik şok, her dört vakadan en az birinin ölümüne neden olarak küresel bir sağlık sorunu teşkil etmektedir (Huang & Reade, 2008).

Sepsis ve septik şokun patofizyolojisi tam anlamıyla anlaşılmamış olsa da bu süreçlerin mikroorganizmaların lokal invazyonu ve yayılımı ile başladığı ve kontrolsüz bağışıklık yanıtının organ yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir. İnvazyon yapan mikroorganizmalar, patojenle ilişkili moleküler desenler (PAMP'ler) aracılığıyla doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini aktive ederek sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Salınan bu mediatörler, hücrel hasara yol açarak hasar ilişkili moleküler desenler (DAMP'ler) oluşturur ve kontrolsüz inflamatuvar döngüyü devam ettirir. Bu mediatörler; vazopleji, endotel disfonksiyonu, koagülasyon bozuklukları ve organ yetmezliklerine yol açarak sepsis patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (Ramasco et al., 2024; Ronco et al., 2023).

Günümüzde sepsisin tedavisi, hemodinamik stabilizasyon, enfeksiyon kaynağının erken dönemde kontrol altına alınması ve uygun antibiyotik tedavisi gibi yaklaşımları içermektedir. Ancak giderek artan antibiyotik direnci ve spesifik tedavi eksikliği, sepsis ve septik şokun yönetimini zorlaştırmaktadır. Son yıllarda, erken ve agresif sıvı resüsitasyonu, vazopressör/inotrop desteği ve çoklu organ desteği gibi stratejiler önerilmesine rağmen klinik sonuçlarda anlamlı iyileşme sağlanamamıştır. Bu nedenle, dirençli sepsis ve septik şok vakalarında altta yatan fizyopatoloji dikkate alındığında immünomodülatör tedavi yaklaşımları konunun otörleri tarafından ön plana çıkarılmaktadır.

Çoğunlukla tek bir sepsis mediatörüne yönelik tedavi yaklaşımlarının insan çalışmaları ile sınırlı başarı göstermesi (Deans et al., 2005) sepsis patofizyolojisinin karmaşıklığını ve bu süreçte çoklu hedeflerin dikkate alınması gerekliliğini ortaya koymuştur. Ekstrakorporeal yöntemlerle mediatörlerin geniş spektrumlu ve non-selektif uzaklaştırılması, bağışıklık homeostazını yeniden sağlama potansiyeline sahiptir. Bu kapsamda, yüksek hacimli hemofiltrasyon, plazmaferez, yüksek kesim filtrelerin kullanımı ve sitokin adsorpsiyon yöntemleri gibi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Ancak, bu yöntemlerin etkinliği konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Terapötik plazma değişimi (TPD), birçok hastalığın tedavisinde temel bir yaklaşım olarak ya da mevcut tedavilere destekleyici bir yöntem olarak kullanılan, etkili bir ekstrakorporeal tedavi prosedürüdür. Bu işlem sırasında plazma, hastanın kanından uzaklaştırılır ve geride kalan kan hücreleri, uygun bir replasman sıvısı ile birleştirilerek hastaya geri verilir. Refrakter septik şoku olan hastalarda ilk olarak yirmi yılı aşkın bir süre önce uygulanmaya başlanan TPD, başlangıçta ümit verici sonuçlar ortaya koymuş olsa da yeterli klinik başarı elde edilememiştir (Busund et al., 2002; Rimmer et al., 2014). Ancak, son dönemlerde, özellikle şiddetli refrakter septik şoku olan hastalarda, TPD'nin kan arındırma yöntemlerinin ötesinde mikrovasküler bariyer fonksiyonlarının desteklenmesi ve mikro dolaşımın iyileştirilmesi amacıyla potansiyel bir tedavi seçeneği olarak yeniden ilgi odağı haline geldiği görülmektedir (Zhang et al., 2012). Son çalışmalar, TPD'nin erken dönem şiddetli septik şoklu hastalarda hemodinamik stabilizasyonu belirgin şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur (David et al., 2021; Knaup et al., 2018). Buna ek olarak, mevcut klinik veriler TPD'nin sağkalım oranlarını artırabileceğini öne sürse de (Lee et al., 2023), ölüm oranını birincil sonuç olarak değerlendiren geniş kapsamlı faz 3 randomize kontrollü çalışmalar hâlâ eksiktir. Amerikan Aferez Derneği (ASFA) ise, “çoklu organ disfonksiyonu olan sepsisi, TPD için potansiyel bir **2B, kategori III endikasyon** olarak değerlendirmiş olup optimum rol belirlememiştir. ASFA “karar bireyselleştirilmelidir” önerisinde bulunmaktadır (Schwartz et al., 2013). Bu nedenle, sepsiste TPD'nin etkinliği ve güvenilirliğini daha iyi anlamak için yüksek kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde dirençli sepsis/septik şok tanısı ile takip edilen hastalarda, ilk 24 saat içerisinde uygulanan TPD'nin interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6),

interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) düzeyleri, hemodinami ve klinik üzerindeki etkilerini araştırmayı ve TPD'nin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis

#### 2.1.1 Sepsis ve Septik Şok

Sepsis, "Sepsis-3" kriterlerine göre, vücudun enfeksiyona karşı verdiği anormal yanıt sonucunda organ disfonksiyonu ile karakterize ciddi bir klinik durumdur. Tipik olarak, enfeksiyona bağlı olarak bağışıklık sisteminin aşırı aktive olmasına, doku hasarına ve çoklu organ yetmezliğine sebep olabilir (Singer et al., 2016). Sepsis çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olsa da viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar da bu medikal duruma neden olabilir (Cecconi et al., 2018). Bu klinik durum aynı zamanda sağlık hizmeti sunumu sırasında en sık görülen advers olaylardan biri olup, her yıl dünya çapında yüz milyonlarca hastayı etkileyen sağlık hizmeti ortamlarında edinilen enfeksiyonlardan da kaynaklanmaktadır (*Sepsis*, n.d.).

Sepsis, dünya çapında ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle yaşlı bireyler, immün supresif hastalar ve komorbiditeleri olan kişilerde bu risk daha da yüksektir (Finfer et al., 2013) Sepsisin küresel epidemiyolojik yüküne ilişkin kesin bir tahminde bulunmak zor olsa da 2018 tarihli bir bilimsel yayında sepsisin tahminen 49 milyon kişiyi etkilediği ve her yıl küresel olarak 11 milyon ölüme neden olduğu bildirilmiştir (Cecconi et al., 2018)

1990'lardan itibaren yüksek ölüm oranı sebebiyle sepsis, klinik araştırmaların, çalışmaların ve konsensüs toplantılarının önemli bir konusu olmuştur. Tartışmaya açık terminoloji ve tanımlamalar geçtiğimiz yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. 1991, 2001 ve 2016 yıllarında gerçekleştirilen geniş çaplı toplantılar ile sepsis rehberlerinde ve tanımlamasında majör değişiklikler yapılmış, yoğun bakım, acil tıp ve ilgili diğer klinik branşlarındaki uzmanların sepsisle savaşta ortak bir dil kullanabilmesi ve hastalara yüksek seviyelerde bakım sağlayabilmesi için uygun ortam hazırlanmıştır.

Bu kapsamda, sepsis ile ilgili tanımlar en son 2016 yılında ESICM (Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği) ve SCCM (Yoğun Bakım Tıbbı Derneği) tarafından düzenlenen Sepsis-3 toplantısında yeniden gözden geçirilmiştir (Singer et al., 2016). Bu toplantıda, sepsis, enfeksiyona karşı anormal konak yanıtı sonucu gelişen akut organ disfonksiyonu ile karakterize, yaşamı tehdit eden klinik bir durum olarak tanımlanmıştır.

Septik şok ise, yeterli sıvı desteğine rağmen ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg veya üzerinde tutulabilmesi için vazoaaktif ilaç gereksiniminin olduğu ve laktat düzeyinin 2mmol/L'nin üzerinde olduğu bir tablo olarak tarif edilmiştir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ortamında %40'ı aşan bir mortalite oranına sahiptir. Septik şok, metabolik ve hücrel işlev bozukluğuna ek olarak mikrovasküler dolaşımdaki patofizyolojik değişikliklerle de ilişkilidir (Evans et al., 2021).

Sepsisin klinik semptomları çeşitlidir ve erken tanı zor olabilir. Sepsisin ana bulgularını hipotansiyon, taşikardi, ateş veya hipotermi ve anormal beyaz kan hücre sayısı oluşturmaktadır (Rhodes et al., 2017). Ancak bu bulgular diğer enfeksiyonlarla örtüşebilmekte ve bu da sepsisin erken evreler de tespit edilmesini zorlaştırmaktadır (Evans et al., 2021). Ne yazık ki, günümüzde sepsisin kesin tanısını koyacak tek bir test bulunmamaktadır.

Sepsis gelişen hastalarda ilerleyen dönemlerde şok, akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle sepsisin erken dönemde tespit edilmesi ve tedavi edilmesi hayati önem taşımaktadır (Van Der Poll et al., 2017).

### **2.1.2 Tarihçe**

Sepsis yüzyıllardır bilinmesine rağmen anlaşılması ve yönetimi zaman içinde önemli ölçüde gelişmiştir. “Sepsis” terimi Yunanca ‘çürüme’ veya ‘kokuşma’ anlamına gelen ‘sēpsis’ kelimesinden türetilmiştir ve ilk olarak Hipokrat tarafından enfeksiyona bağlı doku bozulması sürecini tanımlamak için kullanılmıştır (Majno, 1991). 19. yüzyıla kadar Louis Pasteur ve Robert Koch tarafından mikrobiyolojide kaydedilen ilerlemeler, mikroorganizmaların bulaşıcı hastalıkların nedeni olarak tanımlanmasına yol açmış ve bu da sepsisin etiolojisinin daha net anlaşılmasını sağlamıştır (Koch, 1881).

20. yüzyılda, sepsis tedavisi öncelikle antibiyotik ve destekleyici bakımı içermekteydi, ancak patofizyolojisinin karmaşıklığı nedeniyle tedavi başarı şansı oldukça düşüktü. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) keşfi ve ardından 1990'larda modern sepsis tanımlarının geliştirilmesi, tanı ve tedavi yönetimin standartlaştırılmasına yardımcı olmuştur (Bone et al., 1992).

Günümüzde sepsis önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmekte olup kritik bakım alanındaki ilerlemeler ve Sepsiste Sağ Kalım gibi kanıta dayalı kılavuzların oluşturulması, sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir (Levy et al., 2003)

### 2.1.3 Epidemiyoloji ve İnsidans

Sepsis, ülkeler ve bölgeler arasında önemli insidans farklılıkları ile küresel olarak ilk sıralarda gelen bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Sepsis, dünya çapında her yıl tahminen 48,9 milyon kişiyi etkilemekte ve 11 milyon ölüme yol açarak tüm yıllık ölümlerin neredeyse %20'sini oluşturmaktadır (Rudd et al., 2020). Sepsisin mutlak ve evrensel bir tanımının bulunmaması, bu durumun gerçek görülme sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

Fleischmann ve arkadaşlarının 1979-2015 yılları arasındaki 36 yıllık dönemi kapsayan, dünya genelinde yürüttüğü oldukça kapsamlı bir araştırmada; sepsisle ilgili epidemiyolojik verilerin, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde oldukça sınırlı olduğu belirlenmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde ise sepsis insidansı 100.000 kişide 300 ila 1.000 arasında değişmekte olup, bu oranların yaşlanan nüfus ve kronik hastalıkların yüksek prevalansı gibi faktörlerden dolayı arttığı belirtilmektedir (Fleischmann et al., 2016).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) verilerine göre yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde, sepsis yılda 1,7 milyondan fazla erişkin hastayı etkilemekte ve takribî 350.000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (Dantes et al., 2023).

Özellikle, sepsis için hastaneye yatışlar, muhtemelen daha iyi teşhis ve bildirme oranları nedeniyle, son dekatta yaklaşık %75 oranında istikrarlı bir şekilde artmaktadır (Rhee et al., 2017). Düşük ve orta gelirli ülkelerde, kısıtlı sağlık altyapısı, daha yüksek enfeksiyon oranları ve tedaviye geç erişim nedeniyle yük daha da yüksektir. Tahminler, sepsise bağlı ölümlerin %85'inin bu bölgelerde meydana geldiğini göstermektedir (Rudd et al., 2020).

Bu bulgular, sepsis ve ciddi sepsis vakalarının yaygınlığını ve bu hastalıkların mortal etkilerini göstermekte, aynı zamanda düşük ve orta gelirli ülkelerde bu konuda yeterli veri toplanmasının ve analiz edilmesinin önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır.

#### 2.1.4 Sepsis Patofizyolojisi ve Sitokinlerin Rolü

Sepsisin patofizyolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte proinflatuar ve antiinflatuar sistem beraber bu patofizyolojide etkilidir. Sepsiste vücudun verdiği yanıtların sebebi bakterilerin veya bakteriyel ürünlerin kan dolaşımına girerek inflamatuar bir yanıtı tetiklemeyle ortaya çıkar. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarlarında bulunan lipopolisakaritler (endotoksinler), Gram-pozitif bakterilerdeki lipoteikoik asit-peptidoglikan kompleksleri veya mikroorganizmalar tarafından salgılanan enzimler (ekzotoksinler) gibi spesifik moleküllerin bu aktivasyon sürecine katılımı özellikle önemlidir. İnflatuar kaskad başladığında, hem pro-inflatuar hem de anti-inflatuar yollar aktive olur ve çeşitli araçların salınmasına neden olur (Riedemann et al., 2003).

Sitokin terimi, bağışıklık yanıtının aktivasyonunu ve farklılaşmasını düzenlenmek amacıyla üretilmiş, düşük moleküler ağırlığa sahip (çoğunlukla <40 kDa) küçük protein mediatörlerinin fonksiyonel bir sınıfını tanımlamaktadır. Proinflatuar sitokinler ise bir kez salındıktan sonra, immünoregülatör veya sitokinlerin daha fazla üretimi ile karakterize edilen doğal veya adaptif immün yanıtın aktivasyonuna yol açar (Schulte et al., 2013).

Pro-inflatuar cevapta önemli rol oynayan sitokinler arasında interlökin-1 beta, interlökin-6, interlökin-12, IFN- $\gamma$  ve tümör nekroz faktörü-alfa yer alır (Schulte et al., 2013). Buna karşılık, anti-enflatuar yanıt tarafında ise enflatuar yanıtı düzenleyerek immunolojik equilibriumu sağlamaya çalışan interlökin-4, interlökin-10, TGF- $\beta$  ve plazminojen aktivatör faktör (PAF) gibi araçlar bulunmaktadır (Singer et al., 2016). Lökosit yüzeyindeki adhezyon molekülleri tümör nekroz faktörü alfa tarafından aktive edilerek nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonuna neden olur. Aktive olmuş nötrofillerden açığa çıkan proteazlar ve oksijen radikalleri toksik etki ile endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırır. Endotoksinin kapiller permeabilite üzerine olumsuz etkisi ve sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostaglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit son ürünlerinin salınması endotel hasarını kolaylaştırır. Endotel hasarı vazodilatasyon, kapiller permeabilite artışı ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile hemodinamik değişikliklere ve organ yetmezliğine neden olmaktadır (Hotchkiss & Karl, 2003).

### 2.1.5 Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası 2021

Sepsiste sağ kalım kampanyası (SSC) 2002 yılında, kanıta dayalı kılavuzların ve performans iyileştirme planlarının uygulanmasıyla sepsis kaynaklı ölümlerin azaltılması hedefiyle Society of Critical Care Medicine (SCCM), Uluslararası Sepsis Forumu (ISF) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) tarafından küresel bir girişim olarak kurulmuştur. Uluslararası yoğun bakım dernekleri ile iş birliği içinde oluşturulan bu kampanya, başlangıçta sepsis yönetimi için standart protokollerin oluşturulmasına odaklanmış ve beş yıl içinde sepsis kaynaklı mortalitede %25'lik bir azalma sağlamayı hedeflemiştir. Daha sonra SSC, güncel tanı araçları, yeni tedavi stratejileri ve kaynak yönetimindeki gelişmeleri dahil etmek için en son 2021 yılında olmak üzere çeşitli kılavuz güncellemeleri yayınlamıştır. Bu kılavuzlar, zamanında ve etkili müdahalelerle hayat kurtarmayı, asıl hedef olarak da erken teşhis, agresif resüsitasyon ve uygun antimikrobiyal ajan kullanımının teşvik edilmesini amaçlamıştır (Levy et al., 2018).

Sepsis sağ kalım rehberi 2021 güncellenmesi, 54'ü zayıf, 15'i güçlü, 15 en iyi uygulama bildirim ve 9 önerilmeyen tavsiyeden oluşan toplam 93 öneriyi içermektedir. Son kılavuzda, özellikle sepsisin uzun süreli etkileri ile mücadele eden hastaların karşılaştığı zorluklara dikkat çekilmiş ve yoğun bakım sonrası iyileşme ve rehabilitasyon sürecinin geliştirilmesi vurgulanmıştır. 2016'da yapılan güncellemeye kıyasla, önerilerin derecelerinde değişiklikler ve yeni tavsiyeler de eklenmiştir (Evans et al., 2021; Rhodes et al., 2017).

#### **Tarama ve Tanı**

2021 yılında, Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası, 2016 kılavuzunda belirtilen tavsiyelere dayanarak, sepsisin zamanında tanınması ve teşhis edilmesine daha fazla vurgu yapan revize kılavuzlar yayınlamıştır. 2021 güncellemesindeki en önemli değişikliklerden biri, hayatta kalma oranlarını artırmanın bir yolu olarak erken taramaya yapılan vurgunun artmasıdır.

Hem 2016 hem de 2021 kılavuzları, hastanelerin özellikle acil servis veya yoğun bakım ünitelerindeki hastalar gibi yüksek riskli popülasyonlarda erken teşhis için sepsis tarama araçlarının uygulamasını önermektedir. Bununla birlikte, 2021 versiyonu sürekli izlemenin önemine daha fazla vurgu yapmakta ve sepsisin yalnızca yatışta değil, hastanın

yatışı boyunca tespit edilmesine yönelik daha dinamik yaklaşımlar önermektedir (Evans et al., 2021; Rhodes et al., 2017).

Tanı araçlarıyla ilgili olarak, hem 2016 hem de 2021 kılavuzları, doku hipoperfüzyonunun bir göstergesi olarak laktat ölçümünün kullanılmasını vurgulamaktadır. 2021 kılavuzları laktat ölçümü önerisini yinelemekle birlikte hastanın gidişatını izlemek için tekrarlayan laktat değerlendirmelerinin gerekliliğini de vurgulamaktadır (Evans et al., 2021; Rhodes et al., 2017).

2021 ve 2016 kılavuzları arasındaki bir diğer önemli fark da hızlı tanıya daha fazla odaklanmasıdır. Yeni kılavuzlar, sepsis seyrinde patojenleri daha erken tespit etmek için moleküler teşhis ve biyobelirteçlerin kullanımını daha fazla desteklemektedir. Bununla birlikte, 2021 baskısı, tıbbi teknolojideki gelişmeleri ve sepsis patofizyolojisinin daha sağlıklı bir şekilde anlaşılmasını yansıtarak, 2016'da yaygın olarak tartışılmayan yeni teşhis teknolojilerinin tanı ve tedaviye dahil edilmesine ilişkin daha net öneriler sunmaktadır (Evans et al., 2021; Rhodes et al., 2017).

### **Risk Sınıflandırma ve Yüksek Riskli Popülasyon**

2021 Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası, sepsisli hastaların erken teşhisi ve yönetiminde risk sınıflandırmasının kritik rolüne önemli bir vurgu yapmaktadır. Sepsisin farklı hasta popülasyonları arasında çeşitli şekillerde klinik bulgular gösterdiği kabul edilmektedir. Kılavuzlar, klinisyenlere sepsis ihtimalini ivedi bir şekilde değerlendirmede ve sonuçları tahmin etmede yardımcı olmak için Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) puanı ve hızlı SOFA (qSOFA) gibi doğrulanmış araçların kullanılmasını önermektedir (Evans et al., 2021) (Tablo 2.1, 2.2). Bu tür araçlar, hastaları farklı risk kategorilerine göre ayırmak için özellikle yararlıdır. Böylece sağlık hizmeti sağlayıcılarının ciddi organ disfonksiyonu olan veya hemodinamik olarak instabil olan hastalarda agresif müdahalelere öncelik vermesini sağlar.

2021 kılavuzuna göre bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, kronik hastalıkları olan bireyler, yaşlılar ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarla başvuran kişiler yüksek riskli gruplar arasında yer almaktadır. Bahsi geçen hasta grupları, azalmış immün cevapları veya mevcut komorbiditeleri nedeniyle septik şok geliştirme ve komplikasyonları açısından belirgin şekilde yüksek risk altındadır (Evans et al., 2021).

Ek olarak, 2021 kılavuzu, klinik durumlarında hızlı kötüleşme potansiyeli göz önüne alındığında, tedavi planlarında hızlı değişiklikler gerektiren yüksek riskli hastalarda, sürekli yeniden değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır (Evans et al., 2021)

### **Resüsitasyon ve Yoğun Bakıma Kabul**

Resüsitasyon ve tedaviye hızlı bir şekilde başlama sepsis için en iyi uygulama bildirimini olarak tanımlanmıştır. 2021 kılavuzu, yoğun bakım ünitesi bakımı gerektiren hastalarda erken teşhisin önemini vurgulamakla birlikte yakın izleme ve tedavinin zamanında verilmesinin gerekliliğinin de altını çizmektedir. Ayrıca YBÜ imkanlarının kullanımını optimize etmek için triyaj sistemlerinin efektif şekilde uygulanması gerekliliğini belirtmektedir (Evans et al., 2021).

Sıvı resüsitasyonuna rağmen inatçı hipotansiyonu olan, solunum yetmezliği ya da mental durum değişikliği dahil olmak üzere akut organ disfonksiyonu kanıtı olan hastaların yoğun bakım ünitesine kabul endikasyonu vardır. Resüsitasyon ve YBÜ'ye kabulün temel ilkeleri 2016 ve 2021 kılavuzları arasında değişmemiş olsa da son kılavuz sıvı yönetimi stratejilerindeki ilerlemeleri daha kapsamlı bir şekilde dahil etmekte ve YBÜ'ye kabul gerekliliğinin değerlendirilmesi konusunda daha ayrıntılı öneriler sunmaktadır. Her iki durumdaki gecikmelerin hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği unutulmamalıdır.

Sepsis bağımlı hipoperfüzyonda veya şokta olan hastalara ilk resüsitasyonundan sonraki ilk 3 saat içinde en az 30 ml/kg intravenöz kristaloid verilmesi önerilir (Levy et al., 2010). 2016 kılavuzunda bu öneri güçlü bir öneri iken yeni kılavuzda zayıf bir öneriye dönüştürülmüştür. Kristaloid solüsyonlara kıyasla kolloid solüsyonların kullanılmasında açık bir fayda olmaması, sepsis ve septik şok hastalarının resüsitasyonunda kristaloid solüsyonların kullanımını desteklemektedir (Lewis et al., 2018).

Bununla birlikte, 2021 kılavuzu aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için hemodinamik izleme, laktat seviyeleri ve klinik yanıt gibi verileri kullanarak sıvı durumunun dinamik olarak yeniden değerlendirilmesine daha fazla vurgu yapmaktadır (Evans et al., 2021; Rhodes et al., 2017).

Sepsis veya septik şok tanısı alan yetişkin hastalarda, sıvı resüsitasyonunun yönetimi için sadece statik parametrelerin veya fizik muayene bulgularının kullanılması değil, bunlara

ek olarak dinamik ölçümlerin kullanılması da önerilmektedir. Bu öneri zayıf bir öneri olarak kılavuzda yer almıştır. Kullanılabilecek dinamik parametrelere pasif bacak kaldırmaya veya sıvı bolusuna verilen yanıt, atım hacmi (SV), atım hacmi varyasyonu (SVV), nabız basıncı varyasyonu (PPV) veya mevcutsa ekokardiyografi dahildir (Evans et al., 2021).

Zambiya'da hipotansif sepsis tanılı hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma, yalnızca juguler venöz basınç, solunum hızı ve arteriyel oksijen saturasyonu ile yönlendirilen IV sıvıların uygulanmasıyla yapılan erken resüsitasyonun, ilk 6 saatte uygulanan standart bakıma göre önemli ölçüde daha fazla sıvı uygulamasıyla ve daha yüksek hastane mortalitesiyle (%48,1'e karşı %33) ilişkili olduğunu (Andrews et al., 2017). Bununla birlikte, Ehrman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde, volüm duyarlılığına göre resüsite edilen septik hastalar ile geleneksel resüsitatif stratejilerle tedavi edilen hastalar arasında mortalite açısından önemli bir farklılık gözlenmediği tespit edilmiştir (Ehrman et al., 2019).

Serum laktat seviyeleri yüksek olan sepsis veya septik şok tanılı yetişkin hastalarda, resüsitasyon etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde serum laktat seviyelerinin kullanılmaması yerine; bu hastalarda laktat seviyelerinin düşürülmesi amaçlanmalıdır. Bu, kılavuzda zayıf öneri olarak bulunmaktadır. 2021 kılavuzu, kan laktat seviyelerinin doku hipoksisi ve disfonksiyonunun bir biyobelirteci olarak kullanılmasını da zayıf bir öneri olarak sunmaya devam etmektedir. Bununla beraber, laktat seviyelerinin doku perfüzyonunun doğrudan bir göstergesi olmadığına dikkat çekmektedir.

Septik şokun en son tanımında laktat artışının refrakter hipotansiyonda hücresel stresin bir göstergesi olduğu vurgulanmıştır. Ancak laktat tek başına tanıyı kesinleştirmek için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Laktat testi, imkanların kısıtlı olduğu birçok ortamda kolaylıkla bulunamayabilir. Bu nedenle, sepsis şüphesi olan ancak doğrulanmamış hastalarda kesin tanı için serum laktat seviyelerinin yardımcı bir test olarak kullanılması zayıf bir öneri olarak yayınlanmıştır (Evans et al., 2021).

### **Hemodinami Yönetimi ve Ortalama Arter Basıncı**

Sepsis veya septik şok tanılı yetişkin hastalarda, hızlı tanı ve tedaviyi kolaylaştırmak için, arteriyel kan basıncının mümkünse en kısa sürede noninvaziv izlem yerine invazif

olarak izlenmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım zayıf, çok düşük kaliteli bir kanıt düzeyi ile önerilmektedir.

Ortalama arter basıncı, ortalama sistemik dolum basıncının önemli bir belirleyicisidir, bu da venöz dönüş ve kardiyak output (CO)'un ana etkenidir. Bu nedenle ortalama arter basıncının artırılması genellikle doku kan akışının artmasıyla sonuçlanır, dolayısıyla doku perfüzyonunun ayarlanmasına olanak tanır. Beyin ve böbrekler dahil olmak üzere bazı dokular kan akışı oto-regülasyonu yeteneğine sahip olsa da ortalama arter basıncının 60 mmHg altında olması düşük ortalama arter basıncı olarak değerlendirilir ve azalmış organ perfüzyonunu ile ilişkilendirilir (LeDoux et al., 2000).

Önceki SSC kılavuzları, başlangıç resüsitasyonu için 65 mmHg'den daha yüksek bir ortalama arter basıncının hedeflenmesini tavsiye etmiştir. Bu tavsiye öncelikle septik şokta vazopressör verilen ve 65-70 mmHg'lik ortalama arter basıncı hedefiyle takip edilen hastalarla 80-85 mmHg'lik ortalama arter basıncı hedefi ile takip edilen hastaları karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmaya dayanmaktadır (Asfar et al., 2014). Bu çalışmanın bulguları, iki grup arasında mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, kronik hipertansiyonu olan hastalar arasında daha yüksek ortalama arter basıncı hedefleri ile renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacında %10,5'lik bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, daha yüksek OAB'ye ulaşmak için vazopressör kullanımı atriyal fibrilasyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Asfar et al., 2014). Bu çalışmanın bir dezavantajı; çalışmanın her iki kolunda da ortalama arter basıncının hedeflenen aralıktan yüksek olmasıydı. Hylands ve arkadaşları tarafından yapılan iki randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde daha yüksek OAB hedeflerinin septik şokta sağkalımı artırmadığı gösterilmiştir (Hylands et al., 2017).

### **Vazopressörler**

Sepsis gelişimine, sistemik vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve düzensiz kan akışıyla sonuçlanan bir dizi enflamatuar yanıt eşlik eder. Bu da doku hipoperfüzyonuna ve organ disfonksiyonuna yol açar. Vazopressörler, tek başına sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen derin ve dirençli hipotansiyon ile karakterize ciddi bir sepsis komplikasyonu olan septik şokun yönetiminde kritik öneme sahiptir (Singer et al., 2016). Vazopressörlerin

uygulanması hemodinamik stabiliteyi yeniden sağlamak ve hayati organların yeterli perfüzyonunu sağlamak için hayati bir fonksiyona sahiptir (Rhodes et al., 2017).

Septik şokta birincil vazopressör ajan olarak önerilmekte olan norepinefrin (NE) güçlü bir  $\alpha$ -1 ve  $\beta$ -1 adrenerjik reseptör agonistidir, kalp hızı üzerinde minimal etki ile vazokonstriksiyona ve ortalama arter basıncında artışa neden olurken aritmi riskini de azaltmaktadır (De Backer et al., 2010). Tek başına norepinefrin ile hedef OAB'ye ulaşılabilmesi durumunda, vazopressin ve epinefrin gibi diğer ajanlar eklenebilir (Cohen et al., 2015).

Dopamin, etkilerini D1,  $\alpha$ -1 ve  $\beta$ -1 adrenerjik reseptörler üzerinde doza bağlı bir şekilde göstermektedir. Düşük dozlarda dopamin, D1 reseptör aktivitesi yoluyla splanknik, renal, serebral ve koroner damarlarda vazodilatasyona neden olurken daha yüksek dozlarda, etkilerini ağırlıklı olarak  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla göstererek vazokonstriksiyona ve dolayısıyla sistemik vasküler direncin artması şeklinde göstermektedir. Bununla birlikte,  $\beta$ -1 adrenerjik reseptör aktivitesi doz sınırlayıcı aritmileri tetikleyebilir. Dopamine kıyasla norepinefrin çok daha kuvvetli bir vazokonstriktördür. Sistemik bir derleme ve 11 RCT'nin meta analizine göre norepinefrinin dopamine kıyasla daha düşük mortalite oranı (RR, 0,89; %95 CI, 0,81-0,98) ve daha düşük aritmi riskine (RR, 0,48; %95 CI, 0,40-0,58) sahip olduğu tespit edilmiştir (Avni et al., 2015).

Epinefrinin etkisi doz bağımlı olup güçlü  $\beta$ -1 adrenerjik reseptör aktivitesiyle orta derecede  $\beta$ -2 ve  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör aktivitesine sahiptir. Düşük dozlarda  $\beta$ -1 adrenerjik reseptörler üzerinde etki göstererek kardiyak output'un artmasına, sistemik vasküler direncin azalmasına ve ortalama arter basıncı üzerinde değişken etkilere neden olur. Daha yüksek dozlarda ise sistemik vasküler direnç ve kardiyak output'ta artışa neden olur. Epinefrinin potansiyel yan etkileri arasında aritmiler ve bozulmuş splanknik dolaşım yer alır (De Backer et al., 2003). Resüsitasyonda epinefrin kullanımı, potansiyel olarak iskelet kası  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörlerinin uyarılması nedeniyle aerobik laktat üretiminde artışa neden olabilir. Bu durum, serum laktatının resüsitasyon için bir rehber olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır (Cui et al., 2019).

Vazopressin, hipotalamusta üretilen ve arka hipofiz bezi tarafından depolanıp salınan endojen bir peptid hormondur. Vazokonstriktif aktivite mekanizması farklı faktörlere bağlıdır. Vazopressin vasküler düz kas üzerindeki V1 reseptörlerine bağlanır ve arteriyel

kan basıncının artmasına neden olur. Çalışmalar, vazopressinin septik şokun erken dönemlerinde yükseldiğini, ancak şokun devam ettiği 24 ila 48 saat arasında çoğu hastada normal aralığa düştüğünü göstermiştir (Holmes et al., 2001; Landry et al., 1997). Vazopressinin tipik olarak hipotansiyon varlığında yükselmesi beklendiğinden, bu bulguya “göreceli vazopressin eksikliği” denilmiştir. Bu bulgunun klinik önemi şu an için belirsizdir. Vazopressörlerin çoğunun aksine, vazopressin hastanın verdiği yanıtı göre titre edilmez, ancak tipik olarak septik şok tedavisi için 0,03 ünite/dk'lık sabit bir dozda uygulanır. Klinik çalışmalarda vazopressin 0,06 ünite/dk'ya varan dozlarda kullanılmıştır (Gordon et al., 2016).

VANISH çalışması, hidrokortizonun rolünü değerlendirmek amacıyla septik şoklu hastaları faktöriyel 2 × 2 tasarımında randomize ederek vazopressin ile norepinefrin kullanımını karşılaştırmıştır. Vazopressin ve norepinefrin grupları arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (%30,9 vs %27,5; RR, 1,13 [%95 CI, 0,85-1,51]). Böbrek hasarı açısından bir fark olmamasına rağmen (RR, 0.89; %95 GA, 0.72-1.11), vazopressin kullanımı RRT'ye ihtiyaç olma riskini azaltma ile ilişkilendirilmiştir (RR, 0.71; %95 GA, 0.53-0.97) (Gordon et al., 2016).

Farmakodinamiklerin ve bireysel hasta özelliklerinin kapsamlı bir şekilde kavranması, vazopressör dozlarının etkili bir şekilde titre edilmesi için büyük önem taşımaktadır. Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası, optimal yönetiminin hastaya özgü faktörlere ve gelişen klinik duruma bağlı olduğunu kabul ederek vazopressör seçimi ve dozajına yönelik bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektiğinin altını çizmektedir.

### **İnotroplar**

Dobutamin ve epinefrin en sık kullanılan inotroplardır. Fizyolojik çalışmalar dobutaminin kardiyak outputu, oksijen transportunu, splanknik perfüzyonu ve doku oksijenasyonunu artırdığını, intramukozal asidozu ve hiperlaktatemiye iyileştirdiğini göstermektedir (Cunha-Goncalves et al., 2009). Dobutamin ve epinefrinin indirekt olarak karşılaştırıldığı bir meta-analizde mortalite üzerinde net bir etkisi gösterilememiştir (Belletti et al., 2017). Bu nedenle, her iki ilacın istenen ve istenmeyen etkileri karşılaştırıldığında, yeterli sıvı durumu ve OAB'ye rağmen devam eden hipoperfüzyonu olan septik şok ve

kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda her iki ilacın da kullanımı kılavuzda zayıf bir öneridir.

Kılavuza göre yeterli intravasküler hacim ve arteriyel kan basıncına rağmen devam eden hipoperfüzyonu olan septik şok ve kardiyak disfonksiyonu olan yetişkin hastalarda norepinefrine dobutamin eklenmesi veya tek başına epinefrin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda levosimendan kullanılması önerilmemektedir. Her iki öneri de düşük kanıt düzeyine sahip zayıf seviye önerilerdir.

Levosimendan, inotropik ve vazodilatör özelliklere sahip kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. Levosimendan ile dobutamini karşılaştıran yedi RKÇ'nin meta-analizi, levosimendanın sepsisli yetişkin hastalarda mortalite açısından dobutamine üstün olmadığını göstermiştir (Bhattacharjee et al., 2017). Bu nedenle kılavuzda güvenlik profili, maliyet ve ilacın sınırlı bulunabilirliğine ek olarak fayda eksikliğine dayanarak levosimendan kullanımı önerilmemektedir.

### **Sıvı Yönetimi**

Sıvı tedavisi, sepsis ve septik şok yönetiminde çok önemli bir rol oynar. Kristaloidlerin avantajı uygun maliyetli ve kolay erişilebilir olmalarıdır. Kristaloid solüsyonlara kıyasla kolloidlerin kullanılmasıyla ilişkili fark edilebilir bir avantajın olmaması, sepsis ve septik şok hastalarının resüsitasyonunda kristaloid solüsyonların kullanımını desteklemektedir (Lewis et al., 2018). En uygun sıvının hangisi olduğu halen tartışmalı bir konudur. Geçtiğimiz yıllarda normal salin solüsyonu (%0,9 sodyum klorür) verilmesi standart bir uygulama olmuştur (Awad et al., 2008). Ancak bu solüsyonların hiperkloremik metabolik asidoz, renal vazokonstriksiyon, artmış sitokin salgılanması ve akut böbrek hasarı (ABH) endişesi gibi potansiyel yan etkileri, dengeli solüsyonlar gibi klorür miktarı kısıtlanmış solüsyonlara olan ilginin artmasına neden olmuştur (Chowdhury et al., 2012; Kellum, 2002). 2014 yılında sepsisli hastalarda yapılan 14 RKÇ'nin bir meta-analizi, dengeli kristaloidlerin saline göre mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Rochweg et al., 2014).

Albümin teorik olarak onkotik basıncı kristaloidlerden daha fazla korur, ancak daha pahalı olması nedeniyle rutin kullanımının anlamlı bir faydası yoktur (Caironi et al., 2014). Albümin ile kristaloidleri karşılaştıran 12.492 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü

çalışmaları içeren bir Cochrane derlemesi, 30 günlük (RR, 0.98; %95 CI, 0.92-1.04) veya 90 günlük (RR, 0.98; %95 CI, 0.92-1.04) mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamıştır. İki grup arasında günlük mortalite (RR, 0.98; %95 CI, 0.92-1.04) veya RRT ihtiyacı (RR, 1.11; %95 CI, 0.96-1.27) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Lewis et al., 2018).

Bugüne kadar sepsis alanında yapılan en büyük klinik çalışma olan ALBIOS çalışmasında, sepsis veya septik şok tanılı 1.818 hastada albümin ve kristaloidin beraber kullanımı ve kristaloidlerin tek başına kullanılması karşılaştırılmıştır. Sonuçlar 28 günlük (RR, 1.0; %95 CI, 0.87-1.14) veya 90 günlük mortalite (RR, 0.94; %95 CI, 0.85-1.05) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Caironi et al., 2014).

Albüminin kanıtlanmış bir faydasının olmaması, kristaloidlere göre daha yüksek maliyetli olması sebebiyle sepsis ve septik şok vakalarında sıvı resüsitasyonu için kristaloidler ilk tercih olarak önerilmektedir (Evans et al., 2021).

### **Enfeksiyon Tanı ve Tedavisi**

Sepsiste enfeksiyonun erken teşhisi hayati önemini korumaktadır. 2021 kılavuzu, enfeksiyon bölgesini belirlemek için klinik, mikrobiyolojik ve görüntüleme araçlarını kullanarak hızlı değerlendirmeyi savunmaktadır. İlk değerlendirme, solunum, üriner, gastrointestinal veya yumuşak doku enfeksiyonları gibi enfeksiyon kaynaklarını belirlemeye odaklanan eksiksiz bir öykü ve muayeneyi içermektedir (Evans et al., 2021). Patojenin en iyi şekilde tanımlanması ve hedefe yönelik tedavilerin kolaylaştırılması için antimikrobiallere başlamadan önce kan kültürleri de dahil olmak üzere hızlı mikrobiyolojik testlerin yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, kılavuzlar, kültürlerin elde edilmesi vakit kaybettirici olursa antibiyotiklere başlanmasının 45 dakika ila bir saatten fazla geciktirilmemesi konusunda uyarılmaktadır (Levy et al., 2018). Bu öneri, 2016 sepsis kılavuzuna göre revize edilmemiştir, fakat güçlü öneri ve orta seviye kanıttan güçlü öneri ve zayıf seviye kanıt olarak güncellenmiştir.

Sepsisin belirti ve semptomları spesifik değildir ve genellikle diğer birçok hastalığı taklit eder (Klein Klouwenberg et al., 2015). Sepsis teşhisi için “altın standart” bir tanı yöntemi olmadığından, hastaya tedavi veren hekim organ fonksiyon bozukluğu olan bir hastada tek başına sepsis ayırıcı tanısı yapamaz. Gerçekten de başlangıçta sepsis tanısı konan

hastaların üçte biri veya daha fazlasının enfeksiyon ilişkili olmayan durumlara sahip olduğu ortaya çıkmaktadır (Heffner et al., 2010; Klein Klouwenberg et al., 2015; Tidswell et al., 2020).

Sepsis veya septik şok şüphesi olan ancak tanı almış bir enfeksiyonu olmayan yetişkin hastalarda, sürekli tekrar değerlendirme ve alternatif tanılarının araştırılması, alternatif bir hastalık nedeni kanıtlanmışsa veya güçlü bir şekilde şüpheleniliyorsa ampirik antimikrobiyallerin kesilmesi en iyi uygulama bildirimini olarak önerilmektedir (Evans et al., 2021).

Prokalsitonin sağlıklı durumlarda tespit edilebilir seviyelerde olmayan; ancak pro-enflamatuar uyarılara, özellikle de bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak hızla yükselen bir biyobelirteçtir. (Peng et al., 2019). Teorik olarak, klinik değerlendirmeyle beraber kullanılan prokalsitonin ciddi bakteriyel enfeksiyonların teşhisini kolaylaştırabilir ve antimikrobiyallerin erken başlanmasını sağlayabilir. Wacker ve arkadaşları tarafından incelenen 30 çalışmanın (3.244 hasta) meta-analizine göre, prokalsitoninin kritik hastalarda sepsis için duyarlılığının %77 ve özgüllüğünün %79 olduğu bulunmuştur (Wacker et al., 2013). 1200 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde prokalsitonin rehberliğinde antimikrobiyal tedavi uygulanmasının sağkalım oranlarında bir iyileşme sağlamadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, bu yaklaşım organ hasarı riskinde artış ve yoğun bakım ünitesine yatış süresinde uzama ile ilişkilendirilmiştir (Jensen et al., 2011). Bu sebeplerden dolayı sepsis veya septik şok şüphesi olan yetişkinlerde, antimikrobiyallere başlama zamanına karar vermek için prokalsitonine ek olarak klinik değerlendirmenin kullanılması, tek başına klinik değerlendirmeye kıyasla önerilmemektedir (Evans et al., 2021).

Sepsis veya septik şok tanılı ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyon riski yüksek olan yetişkin hastalar için MRSA dirençli antimikrobiyallerden ziyade MRSA duyarlı ampirik antimikrobiyallerin kullanılması SSC 2021 kılavuzunda en iyi uygulama bildirimini olarak yer almıştır. Bunun yanında MRSA enfeksiyon riski düşük olan yetişkin hastalarda ise, MRSA dirençli antimikrobiyallere kıyasla MRSA duyarlı ampirik antimikrobiyallerin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu, zayıf kanıt düzeyi ve düşük öneri seviyesiyle kılavuzda yer almaktadır (Evans et al., 2021).

Sepsis veya septik şoklu ve mantar enfeksiyonu riski yüksek olan yetişkinlerde, ampirik antifungal tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık, mantar enfeksiyonu riski düşük olan hastalar da ampirik tedavi önerilmemektedir. Antiviral ajanların kullanımına dair herhangi bir öneri yapılmamıştır (Evans et al., 2021).

Sepsis veya septik şoklu yetişkinlerde, geleneksel bolus infüzyonu yerine idame için (başlangıç bolusundan sonra) uzun süreli beta-laktam infüzyonu kullanılması orta düzey kanıt seviyesiyle zayıf bir öneri olarak kılavuzda yer almıştır (Evans et al., 2021). Uzun süreli infüzyondan önce antibiyotik yükleme dozunun uygulanması, etkili beta-laktam konsantrasyonlarına ulaşmada gecikmeleri önlemek için gereklidir (De Waele et al., 2015).

Sepsis veya septik şoklu yetişkin hastalar için, kabul edilmiş farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilkeler ve spesifik ilaç özellikleri göz önünde bulundurulduğunda antimikrobiyallerin dozlarının optimize edilmesi en iyi uygulama bildirimini olarak kılavuzda yer almıştır.

Sepsis veya septik şoklu yetişkinlerde acil kaynak kontrolü gerektiren belirli bir anatomik enfeksiyon tanısının hızla bir şekilde yapılmasını veya dışlanması ve gerekli kaynak kontrol müdahalesinin tıbbi olarak mümkün olan en kısa sürede uygulanması önerilmektedir. Ayrıca başka bir damar yolu erişimi sağlandıktan sonra olası bir sepsis veya septik şok kaynağı olan damar yolunun derhal çıkarılması en iyi uygulama bildirimini olarak önerilmiştir.

Primer tanısı sepsis veya septik şok olan ve optimal tedavi süresinin belirsiz olduğu yeterli kaynak kontrolü olan yetişkin hastalarda antimikrobiyal tedavinin ne zaman sonlandırılacağına karar vermek için sadece klinik değerlendirme yerine prokalsitonin ve klinik değerlendirmenin birlikte kullanılması kılavuzda zayıf bir öneri olarak yer almıştır.

### **Ek Tedaviler**

Septik şoklu ve vazopressör tedavisi alan yetişkin hastalar için intravenöz kortikosteroidlerin kullanılması orta kalitede kanıt düzeyiyle zayıf bir şekilde önerilmiştir. Kullanılması önerilen tipik kortikosteroid ise intravenöz yolla hidrokortizondur. Hidrokortizon, 6 saatte bir 50 mg intravenöz olarak veya sürekli infüzyon şeklinde 200 mg/gün dozunda verilebilir. Hidrokortizonun, en az 4 saattir 0,25 mcg/kg/dk dozunda norepinefrin veya epinefrin alan hastalarda başlanması önerilmektedir.

Hemoperfüzyon, kanın bir adsorban içeren bir kartuşla donatılmış ekstrakorporal bir devrede dolaştırılmasını içerir. Önceki kılavuzlar kan pürifikasyon tekniklerinin kullanılması ile ilgili bir öneri içermiyordu (Rhodes et al., 2017). 2021 kılavuzunda ise bu konu diğer kan saflaştırma tekniklerinin (polimiksin B hemoperfüzyonu hariç) kullanımına ilişkin bir tavsiyede bulunmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır şeklinde güncellenmiştir. Polimiksin B hemoperfüzyonu pahalı, yoğun kaynak gerektiren, potansiyel olarak sağlık eşitliğini azaltan ve düşük gelirli ekonomilerde uygulanması zor bir yöntemdir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda kılavuz, polimiksin B hemoperfüzyon tedavisinin kullanılmaması için zayıf bir tavsiye yayınlamıştır.

Kılavuza göre çeşitli kan pürifikasyon tekniklerinin hasta sonuçları üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Sepsis veya septik şoklu yetişkin hastalar için intravenöz immünoglobulin kullanılması önerilmemektedir.

Renal replasman tedavisi gerektiren sepsis veya septik şoklu ve akut böbrek hasarlı erişkin hastalarda, sürekli veya aralıklı renal replasman tedavisi uygulanması düşük kalitede kanıt düzeyiyle zayıf bir öneridir. Aynı hasta grubunda renal replasman tedavisi için kesin endikasyon yoksa renal replasman tedavisinin kullanılması orta kalitede kanıt düzeyiyle zayıf bir şekilde önerilmiştir.

İnsülin tedavisine kan glukoz düzeyi 180 mg/dL'nin üzerine çıkarsa başlanması önerilmektedir. Bu orta kalitede kanıt düzeyine sahip güçlü bir öneridir. İnsülin tedavisine başladıktan sonra hedef glukoz düzeyi 144–180 mg/dL olmalıdır.

Sepsis veya septik şoklu yetişkinlerde mortaliteyi azaltmada faydası olmadığı için anti inflamatuvar özellikleri olmasına rağmen (Kuhn et al., 2018) intravenöz C vitamini kullanımı önerilmemektedir (Fowler et al., 2019).

## **2.2.Terapötik Plazma Değişimi**

Aferez kelimesi Yunanca apharesis kelimesinden köken almakta olup ayırıştırmak, uzaklaştırmak anlamına gelmektedir. Plazmaferez ise plazmanın ayırıştırlıp uzaklaştırıldığı işlemler için kullanılan genel bir isimdir (Miller-Keane & O'Toole, 2003).

Terapötik aferez kanda belirli bir hastalık grubuyla ilişkili olabilen veya bu hastalıkların gelişimine neden olan bazı patolojik maddelerin (otoantikör, immün kompleks, miyelom hafif zincirleri, endotoksin ve diğer toksik maddeler v.b.) plazmadan uzaklaştırılması veya seviyelerinin düşürülmesiyle, olası hasarın önlenmesi veya patolojik bir sürecin tersine çevrilmesidir. Bu tedavi plazmanın kandan uzaklaştırıldığı ve geride kalan kan hücrelerinin bir replasman sıvısı ile birleştirilerek hastaya geri verildiği bir işlemdir (Sarode, 2024).

### 2.2.1 Tarihçe

İlk deneysel aferez işlemi 1660 yılında İngiltere'nin Oxford kentinde Richard Lower tarafından köpekler üzerinde manuel olarak gerçekleştirilmiştir. Plazmaferez ise ilk kez 1902 yılında Fransa'da ve 1914 yılında Rusya'da gerçekleştirilmiştir (Douglas W et al., 1981).

Plazmaferez ve terapötik plazma değişiminin gelişimi, modern ekstrakorporeal tedavileri önemli ölçüde şekillendirmiştir. Plazmaferezdeki temel çalışmalar, Abel, Rowntree ve Turner'ın kan fraksiyonasyonu için bir teknik geliştirerek kan bileşenlerini terapötik amaçlar için ayırmanın temelini attığı 1914 yılına dayanmaktadır. Bununla birlikte, klinik uygulamaları dekatar boyunca sınırlı kalmıştır (Abel et al., 1914). 1960 yılında Soloman ve Fahey bir hastada yüksek globulin seviyelerini düşürmek için manuel plazmaferez yöntemini terapötik olarak kullanarak terapötik aferez dönemini başlatmışlardır (Douglas W et al., 1981).

Başlangıçta aferez, bağımsız bileşen ayırma santrifüjlerine sahip laboratuvarlarda hasta ile bağlantısız bir işlem olarak kan ayırmayı içermekteydi. Günümüzde ise aferez rutin olarak donörün veya hastanın yatağının başında tam otomatik kan hücresi ayırıcıları ile hastaya bağlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Teknolojik ilerlemelerle beraber bu prosedür pratik olarak kullanılabilen bir tedavi haline gelmiştir (Gilcher & Smith, 2009).

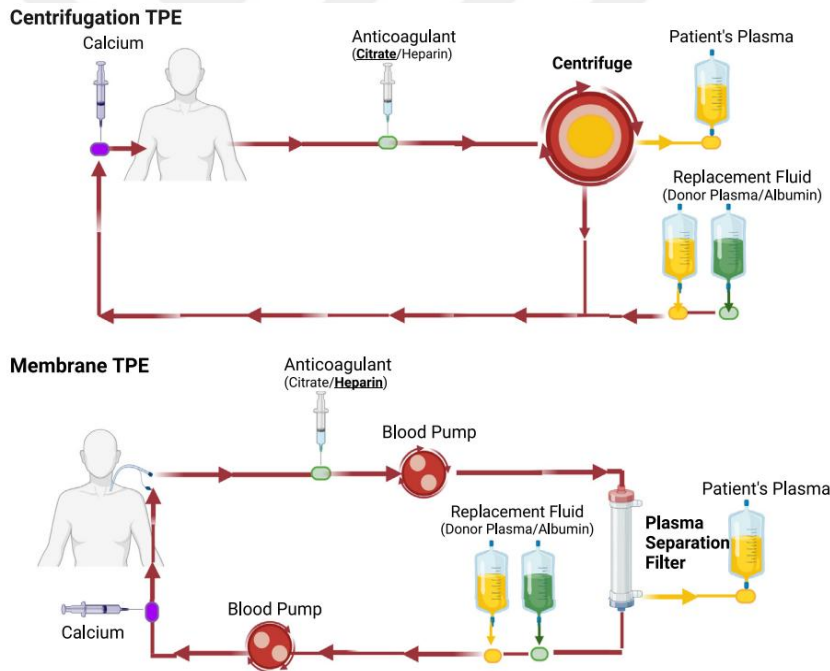
Amerikan Aferez Derneği, literatür araştırmalarına dayanan terapötik plazma değişimi endikasyonlarının olduğu kapsamlı kılavuzlarını 3 yılda bir yayınlamaktadır. TPD onlarca hastalıkta endike olmasına rağmen Amerikan Aferez Derneği tarafından yapılan araştırmaya göre, Guillain-Barré sendromu veya myastenia gravis gibi nörolojik rahatsızlıklar için yapılan TPD uygulamaları bu uygulamaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır (Connelly-Smith et al., 2023).

## 2.2.2 Plazma Uzaklaştırma Yöntemleri

Plazma ve patojenik maddelerin uzaklaştırılması için iki teknik mevcuttur: santrifüj ve membran filtrasyonu. Santrifüj yönteminde ayırma ekstrakorporeal bir cihazda gerçekleşir ve kan-membran arayüzü gerektirmez. Dakikada 2.000-2.500 devirle dönerek antikoagüle edilmiş kanın bileşenlerini yoğunluğa göre ayırır. Sonuç olarak kan kendi dönme eksenini etrafında olacak şekilde ayrılır, en iç katmanda plazma, ardından granülositler, monositler, lenfositler, trombositler ve en dış katmanda ise kırmızı kan hücreleri bulunur.

Membran filtrasyonunda ise diyalizdeki izole ultrafiltrasyona benzer şekilde, plazma bileşenleri yarı geçirgen bir membran boyunca seçici olmayan bir şekilde ayrıştırılır. Ayırma verimliliği plazma filtrasyon hızlarına ve membran özelliklerine (gözenek boyutu ve yüzey alanı) bağlıdır (Cervantes et al., 2023).

**Şekil 2.1** Santrifüjleme ve membran ayırma terapötik plazma değişiminin karşılaştırılması (Cervantes et al., 2023)



Membran filtrasyonunda TPD'nin plazmayı ayırma kabiliyeti sınırlıdır, oysa santrifüjlü TPD ile eritrositler, trombositler ve plazma dahil olmak üzere herhangi bir kan bileşeni fraksiyonlara ayrılabilir. Her iki yöntem de plazma proteinlerinin uzaklaştırılmasında benzer seviyede etkilere sahiptir ve uzaklaştırılan sıvıya eşit veya daha büyük hacimde replasman sıvısı verilmesine olanak sağlar. Ancak Tablo 2'de gösterildiği gibi membran filtrasyon TPD, santrifüj sistemlere (%80) kıyasla birim zamanda daha az oranda plazma

(%30) çıkarır ve bu da daha uzun tedavi süreleri ve daha yüksek kan akış hızları gerektirir. Bu durum filtrede pıhtılaşması riskini de artırabilir (Cervantes et al., 2023).

Klinik çalışmalarda ağırlıklı olarak santrifüj kullanılmasına rağmen, kullanılan spesifik modaliteler ülkeden ülkeye değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki TPD seanslarının çoğunluğu santrifüj yöntemiyle yapılmaktadır (Cervantes et al., 2023).

**Tablo 2.1.** Santrifüj TPD, membran filtrasyon TPD ve hemodiyalizin farkları (Cervantes et al., 2023)

Karakteristik	Santrifüj	Membran Filtrasyonu	Hemodiyaliz
Mekanizma	Merkezkaç kuvveti	Konveksiyon	Difüzyon ve/veya konveksiyon
Kan akışı, mL/dak	10-150	150-200	Sürekli: 100-300; Aralıklı: 200->400
Devredeki kan hacmi, mL	180	125	160-280
Plazma ekstraksiyonu, %	80	30	-
Moleküler ağırlık sınırı, Da	>15000	>15000	<15000
Vd, L/kg	Düşük (<0,3)	Düşük (<0,3)	Orta ( $\leq$ 1,5-2)
Protein bağlama, %	>80	>80	<80
Antikoagülasyon	Sitrat	Heparin	Heparin

Kısaltmalar: Vd, dağıtım hacmi.

### 2.2.3 Replasman Sıvıları

Replasman sıvısı olarak kullanılan %5 albümin solüsyonları yaklaşık 145 mmol/L sodyum ve <2 mmol/L potasyum içermektedir. Albümin ısıyla inaktive edildiğinden aşırı duyarlılık reaksiyonları, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı ve enfeksiyon bulaşma riskleri belirgin şekilde düşüktür. Albümin kullanılan TPD işlemi sırasında, pro- ve antikoagülan faktörlerde %50-60 azalma beklenmektedir. Faktör seviyelerindeki ilk artış ise TPD'den 4 saat sonra olmakta ve 48 saate kadar neredeyse tamamen düzelmektedir. Bununla birlikte, aferez sonrası pıhtılaşma faktörünün tükenmesi ve net bir immünoglobulin kaybı nedeniyle dilüsyonel koagülopati meydana gelebilir. Bu sebeple işlem sonrası 8-12 saat boyunca koagülasyon testi yapılmamalıdır.

Maliyet kısıtlayıcı bir faktör olarak minimum 70:30 oranında olmak üzere 80:20 albümin-salin solüsyonu kombinasyonları kullanılabilir. Bu seyreltilmiş replasman sıvıları hipotansiyon için daha yüksek risk taşımakta ve kullanımları genellikle hiperviskozite sendromuyla sınırlı olmaktadır (Cervantes et al., 2023).

Plazma genellikle trombotik trombositopenik purpurada (TTP) a disintegrin-like metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13 (ADAMTS13)'ü ve kanamalı hastalarda (örn. yaygın alveolar hemoraji) pıhtılaşma faktörlerini yenilemek için kullanılmaktadır. TDP kullanımının diğer endikasyonlarını ise plazma fibrinojen seviyesinin 1,25 g/l'den düşük olması ve protrombin zamanının normal değerlerinin 2 saniyeden fazla olması oluşturmaktadır. Ünite boyutu 200-300 mL olduğundan, 3 L'lik tek bir plazma hacmi değişimi için çok fazla sayıda donörden elde edilen 10-15 ünite plazma gerekmektedir.

Plazma uygulaması hipotansiyon, sitratla ilişkili parestezi, ürtiker, anafilaksi ve kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlarla ilişkili olduğundan dikkatli kullanılmalıdır Dondurulmuş plazma ünite başına yaklaşık 7 mmol sitrat içermekte, bu da büyük hacimli infüzyonlarda sitrat toksisitesi riskini arttırmaktadır. Alerjik reaksiyonları önlemek için, işlem öncesi antihistaminik uygulamasının faydalı olmadığını gösteren verilere rağmen hastalara sıklıkla difenhidramin ön tedavisi uygulanmaktadır. Taze donmuş plazmaya karşı hassasiyet öyküsü olan hastalarda ise, patojeni etkisiz hale getirilmiş kan ürünü, steroid, difenhidramin ve efedrin ile yapılan ön tedaviler başarıyla kullanılmaktadır. Enfeksiyon bulaşma insidansı ise düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksekken, yüksek gelirli ülkelerde risk oldukça düşüktür (Cervantes et al., 2023).

#### **2.2.4 TPD'nin Komplikasyonları**

TPD genellikle güvenli bir prosedürdür, ancak klinisyenler çok sayıda potansiyel komplikasyona karşı dikkatli olmalıdır (Tablo 7). Hipokalsemi en yaygın görülen komplikasyondur ve donmuş plazmada (%20) albümine (%9) kıyasla daha sık görülmektedir. Bu durumun plazmanın daha fazla sitrat içermesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Böbrek veya karaciğerden sitrat atılımı azalmış olan hastalar sitrat toksisitesi gelişimine daha yatkındır. Albümin şişelerine IV kalsiyum eklenmesi veya sitrat infüzyonunun yavaşlatılması gibi farklı müdahaleler bildirilmiş, ancak çoğu uygulamada aralıklı IV kalsiyum veya sürekli IV kalsiyum infüzyonu yapılmaktadır (Cervantes et al., 2023).

Hipokalemi, albümin replasmanı ile birlikte görülen kan potasyum konsantrasyonundaki yaklaşık %25'lik azalmadan kaynaklanmaktadır. Kalsiyuma benzer

şekilde, albümin şişelerine potasyum eklenmesi bu durumu önlemede yardımcı olmaktadır (Cervantes et al., 2023).

Hipotansiyon, tedavilerin %0,4-15'inde bildirilmiş olup, albümin-salin solüsyonu kombinasyonu replasmanı tercih edildiğinde daha sık olarak görülmektedir. Potansiyel mekanizmalar arasında gecikmiş veya yetersiz hacim replasmanı, vazovagal ataklar, düşük onkotik sıvı replasmanı, anafilaksi, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı, aritmi, bradikinin reaksiyonları, intravasküler yollardan kanama ve kardiyovasküler kollaps yer almaktadır. Albümin-salin solüsyonu olarak 80:20 olan bir sıvı kullanılıyorsa, hipotansiyon riskini minimize etmek için değiştirilen hacmin %110'unun yerine konması önerilmektedir. Aferez ile ilişkili mortalite oranları düşük olup %0,03 ile %0,05 arasında değişmektedir ve bu durum öncelikle altta yatan hastalık(lar) ile ilişkilidir (Cervantes et al., 2023).

Terapötik plazma değişimi sırasında albüminin replasman sıvısı olarak kullanıldığı durumlarda kompleman ve immünoglobulin seviyelerinde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu sebepten dolayı TPD uygulanan hastalarda enfeksiyona yatkınlık potansiyel olarak artabilmektedir. Bununla birlikte, TPD prosedüründe replasman sıvısı olarak plazma kullanıldığı zaman kompleman ve immünoglobulin seviyelerindeki bu düşüşün olmadığı görülmüştür (Mokrzycki & Kaplan, 1994).

**Tablo 2.2** TPD ile İlişkili Komplikasyonlar (Cervantes et al., 2023)

Komplikasyon	Mekanizma	Frekans
<b>Damaryolu Erişimi ile İlgili</b>		
Periferik erişim	Hematomlar, sinir hasarı, damar/arter sklerozu	%1,48
Santral venöz kateter	Tromboz, enfeksiyonlar, pnömotoraks, arteriyel ponksiyon, hava embolisi	%0,11-%0,36 (subklavianda [%60] jugülere [%20] göre daha fazla komplikasyon)
Portlar	Erken: pnömotoraks, hematomlar, aritmi, arteriyel ponksiyon; Geç: tromboz, port enfeksiyonu, pinch-off sendromu	%18
AVF/AVG	Tromboz	%12-%20
	Yetersiz matürasyon	%60
<b>Antikoagülasyonla İlgili</b>		
Hipomagnezemi	Sitrik şelasyon	Uygulanabilir değil
Trombositopeni	Heparinle ilişkili trombositopeni	%1-%5 (TPD'ye özgü değil)
<b>Prosedürle İlgili</b>		
Anemi	Hematokrit, hiperosmolar sıvılarla intravasküler dilüsyon nedeniyle %10 azalabilir; hipotonik başlatıcı çözeltiler kullanıldığında hemoliz	Uygulanabilir değil
Hipotansiyon, dispne, göğüs ağrısı	Kompleman aracılı membran biyouyumsuzluğu; etilen oksit hipersensitivitesi	%0,4-%15
Trombositopeni	Atık plazmada trombosit kaybı, devre pıhtılaşması, yerine konan sıvılarla dilüsyon etkisi	Uygulanabilir değil
Vitamin eksiklikleri	Protein bağlı vitaminlerin (A, B6, B12, C, E ve $\beta$ -karoten) %24-%48 azalması ve 24 saat içinde başlangıç seviyelerine dönmesi	Uygulanabilir değil
<b>Yedek sıvılarla İlgili</b>		
Anafilaktoid reaksiyonlar	Donör plazmasındaki IgA'nın selektif IgA eksikliği olan hastalara transfüzyonu; bakteriler, endotoksinler, pirojenlerle kontaminasyon; prekallikrein aktivatörü ve bradikinin (ACEi); polimerize albümine karşı antikorlar (nadir)	%0,02-%0,07
Koagülopati	Albümin yedek sıvılarıyla koagülasyon faktörlerinin ve inhibitörlerinin tükenmesi	%0,06-%0,14 tromboz için, %0,06 kanama için
Elektrolit/asit-baz anomalileri	Hipokalemi (albüminde), hipokalsemi (dondurulmuş plazma), hipomagnezemi (dondurulmuş plazma), metabolik alkaloz (dondurulmuş plazma)	Hipokalsemi için %9-%19,6; alkaloz için %0,03
Enfeksiyon	Hipogammaglobulinemi (albüminde), viral bulaşma (dondurulmuş plazma)	Uygulanabilir değil
Transfüzyonla ilişkili akciğer yaranlanması	Donör antikorlarının transfüzyonu (dondurulmuş plazma)	Uygulanabilir değil
Hipervolemi	Replasman sıvıların verilmesi	Uygulanabilir değil
Kısaltmalar: ACEi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AVF, arteriovenöz fistül; AVG, arteriovenöz greft; IgA, immünglobulin A		

### 2.2.5 Sepsiste TPD

Terapötik plazma değişiminin, enflamatuar aracıları, antifibrinolitik faktörleri ortadan kaldırarak ve ADAMTS13 gibi antikoagülan proteinleri plazma değişimi yoluyla yenileyerek sepsiste organ fonksiyonunu iyileştirdiği düşünölmektedir. Bu süreç, düzensiz inflamatuvar yolları tersine çevirmeye ve hemostazı geri kazanmaya yardımcı olarak potansiyel olarak sağkalımı artırabilmektedir. Gözlemsel çalışmalar ile terapötik plazma değişimi ile %60 ila %87 arasında değişen sağkalım oranları bildirmiştir. Bu oranlar, tarihsel kontrol gruplarında görölen %20-40 oranlarından önemli ölçüde daha yüksektir. Terapötik plazma değişiminin erken dönemde başlatılması faydalı görünmektedir ve bazı çalışmalarda hemodinamik stabilitenin iyileştiği gösterilmiştir (Connelly-Smith et al., 2023).

TPD kullanılan ve büyüklükleri 10 ila 106 hastadan oluşın beş RKÇ yayımlanmıştır. Şiddetli sepsisli hastalarda yapılan bu RKÇ'lerin en büyüğünde günde 1-2 TPD tedavisi kullanılmış ve 28 günlük mortalite oranı TPD grubunda %33 ve kontrol grubunda %54 olarak bulunmuştur (Busund et al., 2002).

Septik şoktaki 40 hastayı kapsayan bir RKÇ, tek bir TPD tedavisinin norepinefrin gereksinimlerinde, serum laktat seviyelerinde, enflamatuar biyobelirteçlerde (örn. prokalsitonin) kontrol grubuna göre daha fazla azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Bu RKÇ'de TPD grubunda hemodinamik stabilizasyonun korunduğu ve mortalitede azalma eğilimi olduğu görölmüştür (Stahl et al., 2022).

Özetle, TPD özellikle erken uygulandığında sepsiste organ fonksiyonlarını ve sağkalımı iyileştirme konusunda umut vaat etse de kanıtlar yetersiz kalmaktadır. Sepsis tedavisindeki kesin rolünü ve optimum zamanlamasını belirlemek için daha fazla RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Çalışma Tasarımı, Dizaynı ve Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi, **İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan** 03/05/2024 tarih ve 2024/4927 karar sayısı ile onay alındıktan sonra hasta veya yakınlarından onam alınarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına bağlı Yoğun Bakım Bilim Dalında başlandı. Çalışma tek merkezli, prospektif, kontrolsüz gözlemsel olarak Nisan 2024- Ocak 2025 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma, 1964 tarihli Helsinki Deklarasyonu ve sonraki güncellemelerinde belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirildi.

#### 3.2.Hasta Seçimi

Nisan 2024- Ocak 2025 tarihleri arasında, 24 yataklı Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen toplam 614 hasta SEPSIS-3 tanımına (Seymour et al., 2016) ve aşağıda açıklanan dahil etme/dışlama kriterlerine göre septik şok varlığı açısından tarandı. 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar, 2021 Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzlarına uygun olarak tedavi edildi (Evans et al., 2021).

##### 3.2.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

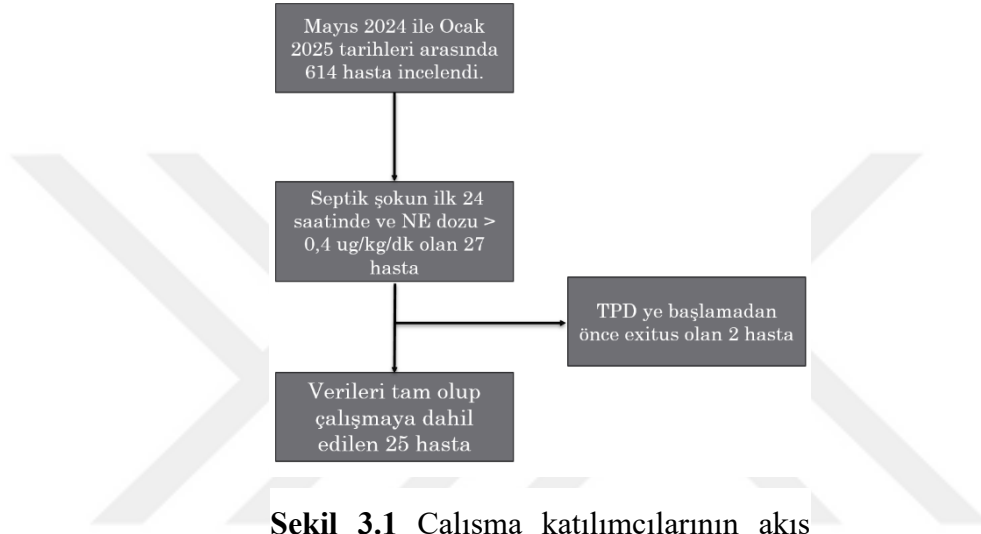
Hastalar aşağıdaki kriterlere göre dahil edilmiştir:

1. 18-75 yaş arası
2. **Septik şok** tanısı,
3. Septik şokun tanınmasını takiben ilk 24 saatlik zaman diliminde vazopressör kullanımının başlanmış olması,
4. Yeterli intravenöz sıvı resüsitasyonuna ( $\geq 30$  ml/kg vücut ağırlığı kristaloid) rağmen ciddi sistemik hipotansiyon varlığı ve NE dozunun  $\geq 0.4$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$  olması.

##### 3.2.2 Çalışmaya Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olma
2. Transfüzyon reaksiyonları öyküsü
3. Septik olmayan şok nedeniyle vazopressör gereksinimi (örneğin, kardiyojenik şok),

4. Terminal dönem malignite,
5. İleri evre kalp yetmezliği
6. Kendisi veya yasal vasisinin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi,
7. Gebe ve emziren hastalar
8. Son evre kronik hastalık varlığı,
9. Yaşamı sürdürücü tedavilerin durdurulmasına yönelik bir direktifin bulunması



**Şekil 3.1** Çalışma katılımcılarının akış şeması. TPD; Terapötik plazma değişimi, NE; Norepinefrin

### 3.3.Uygulanan Tedaviler

#### 3.3.1 Standart Tedavi

Norepinefrin ilk tercih edilen vazopressör iken yüksek doza ulaşıldığında ilave olarak vazopressin uygulandı. Sıvı resüsitasyonu için dengeli kristaloidler seçildi. Sıvı resüsitasyonunu yönlendirmek için dinamik preload parametreleri kullanıldı. Antibiyotikler, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının kontrolünde seçilirken, çalışma süresinden bağımsız olarak, yerel standartlara uygun şekilde gerekli olduğu sürece verildi. Antibiyotik yönetimi, günlük olarak antibiyotik artırımı ve azaltımını değerlendirmeyi de içerecek şekilde uygulandı. Enfeksiyon kaynak kontrolü mümkünse en erken dönemde gerçekleştirildi.

ARDS tanımıyla uyumlu hastalar, düşük tidal volümlü ventilasyon stratejisiyle (6 ml/kg ideal vücut ağırlığı- IBW) ventile edildi. Orta-şiddetli ARDS olan hastalar, günlük olarak 12 saatten fazla süreyle prone pozisyonunda tutuldu. Şiddetli ABH bulunan hastalarda preemtif bir strateji yerine dikkatli bir bekleme stratejisi güdülenerek gerektiğinde sürekli renal replasman tedavisi uygulandı. Refrakter septik şok hastaları için SSC kılavuzunda önerildiği gibi, tüm hastalara şok çözümlene kadar ve en fazla 7 gün boyunca hidrokortizon verildi (4×50 mg/gün). Septik şok için immünoglobulinler ve/veya hemoperfüzyon gibi diğer tamamlayıcı tedaviler uygulanmadı.

### 3.3.1 Terapötik Plazma Değişimi

Kurumumuzda TPD, hematoloji bölümü tarafından gerçekleştirildi. TPD tedavisi, septik şok tanısı koyulduktan sonraki 24 saat içinde başlandı. Vasküler erişim, 12 French çapında çift lümenli bir geçici hemodiyaliz kateterinin merkezi venöz yolla yerleştirilmesiyle sağlandı. Literatür verilerine dayanarak, yalnızca bir TPD seansı uygulandı; çünkü hemodinamik iyileşmeler yalnızca ilk değişim sırasında elde edilmişti (David et al., 2017). TPD, taze donmuş plazma (TDP) kullanılarak gerçekleştirildi. Plazmayı, bireysel hastanın toplam plazma sıvısının 1 katı olacak şekilde sabit bir oranda değiştirildi. Bireysel hastaların plazma hacmi, hastanın kilosu ve hematokrit değerini kullanan bir formül ile hesaplandı (Kaplan & Halley, 1990). Formül şu şekildedir:

$$ePV = [(0.065 \times BW (kg)) \times (100 - Hematokrit (\%))] \times 10 (ml)$$

Hastalarda **Spectra Optia Aferez Sistemi** ile santrifüj bazlı bir TPD cihazı kullanıldı. TPD sırasında antikoagülasyon, bölgesel sitrat infüzyonuyla sağlandı. Filtre sonrası kalsiyum konsantrasyonu, kurumumuzdaki yerel bir protokol tarafından düzenlendiği gibi, tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 15 dakika sonra kontrol edildi. Sitrat akış hızı, filtre sonrası iyonize kalsiyum konsantrasyonlarını 0,5 ila 0,6 mmol/L'ye hedefleyecek şekilde ayarlandı. Ek olarak, elektrolit ve asit-baz dengesizliklerini dışlamak için işlem süresince 15 dakikada bir sistemik kan gazı analizi yapıldı. ABH olan hastalarda, TPD süresince sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) kesildi. Olası alerjik reaksiyonları önlemek için, plazma değişimi öncesinde antihistaminik olarak Klemastin (Tavegil®) 2 mg intravenöz enjeksiyonla uygulandı. TPD tedavisi öncesinde anti-alerjik profilaksi amacıyla ek kortizon enjeksiyonu yapılmadı. İşlem sırasında gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Noradrenalin dozu, ortalama arter basıncını (MAP) 65 mmHg'nin üzerinde tutmak için her 10-15 dakikada bir titre edildi

### **3.4.Verilerin Toplanması**

Hastaların demografik verileriyle [yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (BMI)] birlikte yoğun bakıma kabul tarihi, primer teşhisi, enfeksiyon yeri, enfeksiyon etkenleri, yandaş hastalıkları, mekanik ventilasyon ve RRT gereksinimi, var ise cerrahi operasyonu, yoğun bakımdan ve hastaneden taburcu edilme tarihi kaydedildi. 7, 14 ve 28 günlük mortalite belirlendi.

TPD tedavisi hemen öncesi ve sonrası intra-arteriyel kan alınarak interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) düzeyleri tespit edildi. Hastalarda gelişebilecek organ yetersizliklerinin derecesini objektif olarak tanımlamak ve değerlendirmek amacı ile de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – Seri Organ Yetersizliği Değerlendirmesi) skoru (Tablo 3.1) ilk 24 saat içindeki en kötü değerler baz alınarak TPD tedavisi öncesi ve 1 gün sonrası hesaplandı.

TPD tedavisi hemen öncesi ve 10 dak, 6 saat ve 24 saat sonraki kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kardiyak indeks (CI), sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI), kan gazı analizi, biyokimyasal parametreler (Total protein, albümin, AST, ALT, GGT, total bilirubin, direkt ve indirekt bilirubin) laktat, prokalsitonin, CRP, WBC, trombosit ve INR kaydedildi. Aynı zaman aralıklarında vazopressör dozları belirlendi.

Sistem	Skor	0	1	2	3	4
<b>SOLUNUM</b>						
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> mm/Hg		≥400	<400	<300	<200 solunum desteğiyle birlikte	<100 solunum desteğiyle birlikte
<b>PIHTILAŞMA</b>						
Trombosit x 10 <sup>3</sup> /μL		≥150	<150	<100	<50	<20
<b>KARACİĞER</b>						
Bilirubin mg/dL		<1.2	1.2 - 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	≥12
<b>KARDİOVASKÜLER</b>						
Hipotansiyon		*OAB≥70 mm/Hg	*OAB<70 mm/Hg	Dopamin<5 Dobutamin (herhangibir doz)**	Dopamin 5.1-15 Epinefrin ≤ 0.1 Norepinefrin ≤ 0.1**	Dopamin > 15 Epinefrin > 0.1 Norepinefrin > 0.1**
<b>NÖROLOJİK</b>						
Glaskow Koma Skoru		15	13 - 14	10 - 12	6- 9	<6
<b>BÖBREK</b>						
Kreatinin (mg/dL) İdrar çıkışı (ml/gün)		< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 <500	>5 <200

\*ortalama arter basıncı \*\*en az 1 saat μg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı

**Tablo 3.1** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru (Singer et al., 2016)

### 3.5.Sitokin Düzeylerinin Analizi

TPD tedavisi hemen öncesi ve sonrası intra-arteriyel olarak 2 mL'lik düz tüpe alınan kan örnekleri -24°C'de saklandı. Çalışma için belirlenen hasta sayısına ulaşıldığında sitokin seviyeleri (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, TGF-β ve IFN-γ) ELISA yöntemi ile belirlendi. Sandviç ELISA, bir örnekteki spesifik antijenlerin tespiti ve miktarının belirlenmesi için kullanılan bir tekniktir. İşlem, bir mikroparka kuyucuklarının hedef antijene özgü bir yakalama antikoruna ile kaplanmasıyla başlar. Non-spesifik bağlanma bölgelerini bloke edici bir tampon ile kapladıktan sonra, örnek eklenir ve varsa mevcut antijenin yakalama antikoruna bağlanmasına izin verilir. Kuyucuklar, bağlanmamış maddeleri çıkarmak için yıkanır. Antijenin farklı bir epitopuna özgü ve bir enzime bağlı olan bir tespit antikoruna eklenir. Başka bir yıkama adımından sonra, enzime bir substrat eklenir ve antijen miktarına orantılı olarak bir renk değişimi oluşur. Renk yoğunluğu, bir spektrofotometre kullanılarak ölçülür ve antijen konsantrasyonu hakkında nicel veriler sağlar.

### 3.6.Birincil ve İkincil Sonlanım Noktaları

Çalışmamızda birincil sonlanım noktası, TPD tedavisinin başlangıcından itibaren tedavi sonrasındaki 6. saate kadar noradrenalin dozunda gözlenen azalma ile değerlendirilen

erken hemodinamik iyileşmeydi. İkincil sonlanım noktası ise klinik düzelmeyi yansıtan SOFA skorundaki değişiklikler ve enflamatuvar parametrelerdeki etkilenme olarak belirlendi.

### **3.7.İstatistiksel analiz**

Araştırma sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 29 programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Değişkenler; Kolmogrov Smirnov testi, Shapiro Wilk testi ve vizüel metotlar (histogramlar ve probability plots) kullanılarak normal dağılım açısından değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistik için normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma; çarpık dağılım gösteren değişkenler ve ordinal değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Çalışmada kıyaslanacak veri grupları olarak TPD öncesi ve sonrası sitokin seviyeleri, hemodinamik parametreler ve laboratuvar değerleri belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılıklar için; kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, verilerin sürekli değişkenlere göre karşılaştırılmasında normal dağılan iki grubun karşılaştırılmasında Student t-testi, non parametrik verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nonparametrik bağımlı değişkenlerde Friedman veya Wilcoxon testi yapılmıştır. Alt grup karşılaştırması olarak Wilcoxon testi uygulanmış olup Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tüm analizler %95 güven aralığında yapılmış ve p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Mayıs 2024 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Anesteziyoloji Yoğun Bakım Bilim Dalına bağlı yoğun bakım ünitemize 614 hasta kabul edildi. Bu hastalardan 27 tanesi çalışmamıza dahil edilme kriterini karşıladığı için çalışmaya alındı. Ancak iki hasta TPD uygulanmaya başlamadan hemen önce exitus olduğu için analize dahil edilmedi.

Çalışmamıza dahil edilip analiz edilen hastaların %80'i erkek, %20'i kadın ve yaş ortalamaları  $59.28 \pm 17.6$  yıl idi. Hastalarımızın ortalama yoğun bakımda yatış süresi  $39.29 \pm 28.87$  gün iken, APACHE II skorları  $23.65 \pm 6.59$  olarak hesaplandı. Çalışmada incelenen hastalarımızın demografik verileri Tablo 4.1 de özetlendi. Hastalarımızda en sık görülen yandaş hastalıklar hipertansiyon, diabetes mellitus, KOAH, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı iken hastalarımızın %28'inde travma mevcuttu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Çalışmada incelenen hastalarımızın demografik verileri, APACHE II skorları ve yandaş hastalıkları.

<b>Cinsiyet – n (%)</b>	
<b>Erkek</b>	20 (80)
<b>Kadın</b>	5 (20)
<b>Yaş (Ort <math>\pm</math> SD, yıl)</b>	$59.28 \pm 17.6$
<b>Boy (Ort <math>\pm</math> SD, cm)</b>	$171.5 \pm 8.9$
<b>Kilo (Ort <math>\pm</math> SD, kg)</b>	$79.2 \pm 12.5$
<b>BMI (Ort <math>\pm</math> SD, kg/m<sup>2</sup>)</b>	$26.9 \pm 4.2$
<b>APACHE II skoru (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	$23.65 \pm 6.59$
<b>Yoğun bakım yatış süresi (Ort <math>\pm</math> SD, gün)</b>	$39.29 \pm 28.87$
<b>Yandaş hastalık - n (%)</b>	
<b>Hipertansiyon</b>	11 (44)
<b>Diabetes Mellitus</b>	9 (36)
<b>Kalp Yetmezliği</b>	7 (28)
<b>KOAH</b>	4 (16)
<b>Kronik Böbrek Hastalığı</b>	3 (12)
<b>Travma - n (%)</b>	7 (28)

\*BMI; vücut kitle indeksi, APACHE II skoru; akut fizyoloji yaş ve kronik sağlık değerlendirme II skoru

Çalışmamızda pulmoner enfeksiyonlar (%52) sepsisin en sık görülen nedeni idi. Bunu %24 ile yumuşak doku enfeksiyonu ve %12' şer ile abdominal ve ürogenital sistem enfeksiyonları takip ediyordu. Hastalarımızın yaklaşık %92'sinde çoğunlukla gram (-) bakterilerden oluşan bir etken patojen tanımlandı. Vakaların %60'ında etken bir patojen olarak belirlendi ve tüm hastalar geniş spektrumlu bir antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildi. Hastalarımızın enfeksiyonun vücut bölgelerine göre dağılımı ve belirlenen etken patojenler Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastalarımızın enfeksiyonun vücut bölgelerine göre dağılımı ve belirlenen etken patojenler

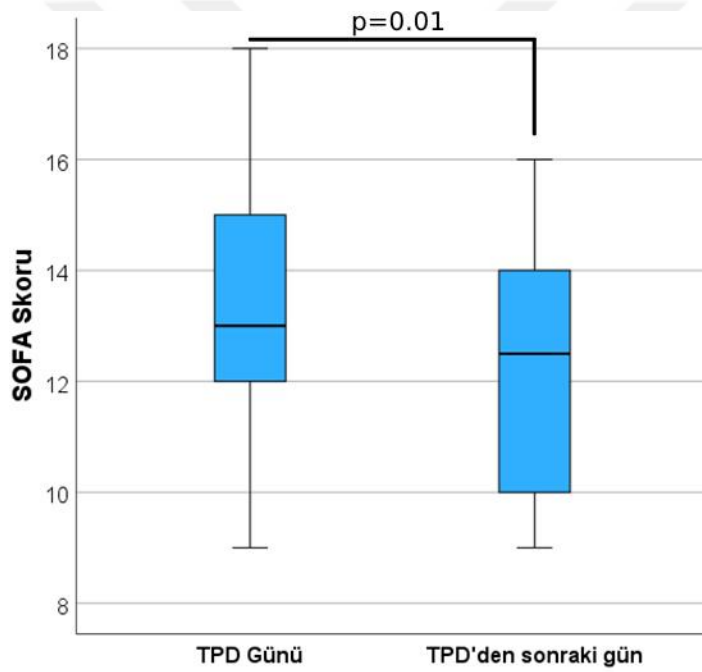
<b>Enfeksiyon yeri - n (%)</b>	
Akciğerler	13 (52)
Yumuşak doku	6 (24)
Abdomen	3 (12)
Ürogenital sistem	3 (12)
<b>Etken patojen - n (%)</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (36)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (36)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (48)
Enterokok türleri	3 (12)
Fungus	2 (8)

Çalışmamızda incelediğimiz hastaların %88'ne mekanik ventilasyon uygulanırken, %56'sı devamlı renal replasman tedavi gereksinimi duydu. Analiz ettiğimiz 25 hastada 7 günlük sağ kalım % 54.2 (n=13), 14 günlük sağ kalım %45.9 (n=11) iken 28 günlük sağ kalım %41.7 (n=10) idi.

TPD iyi tolere edildi. Anafilaktoid reaksiyonlar, kateterle ilişkili komplikasyonlar ve transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı gibi TPD'nin ciddi komplikasyonları gözlenmedi. TPD bağlı çalışmamızda sitrat kaynaklı 5 hastada hipokalsemi haricinde herhangi bir yan etki gözlenmedi. TPD tedavisi sırasında hastalarımızda  $3510 \pm 491$  ml volümde TDP hastaların plazma hacminin yaklaşık 1 katına eşdeğer sabit bir dozla,  $102 \pm 32$  dakikalık tedavi süresi içinde değiştirildi.

#### **Çalışmamızda klinik parametreler üzerine TPD tedavisinin etkisine baktığımızda:**

İlk 24 saat içindeki en kötü değerler baz alınarak, TPD tedavisi öncesi hesaplanan hastaların SOFA skorları median (max-min) olarak 13 (9-18) iken TPD tedavisi sonrası 11.5 (9-16) olarak tespit edildi ( $p=0.01$ ; Şekil 4.1).



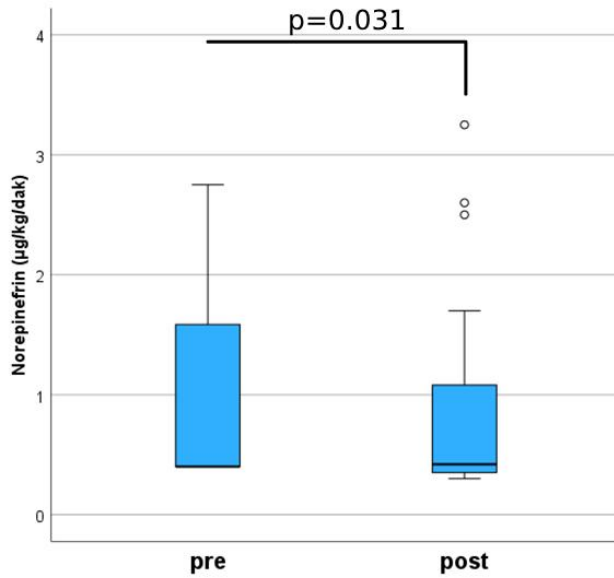
**Şekil 4.1** Plazma değişiminin Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru üzerine etkisi

Tek bir TPD tedavisinden sonra **norepinefrin** dozu önemli ölçüde azaldı (TPD tedavisi öncesi mean (min-max) olarak  $0.86$  ( $0.4-2.5$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ - TPD tedavisi hemen sonrası  $0.77$  ( $0.3-2.60$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ , 6 saat sonra  $0.78$  ( $0.24-3.4$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$  ve 24 saat sonra  $0.75$  ( $0.08-3.5$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$   $p=0,02$ ; Tablo 4.3). TPD öncesi ve sonrası MAP/NE oranları sırasıyla mean (min-max) olarak  $137.70$  ( $23.75-212.5$ ) ve  $169.90$  ( $23.85-282.35$ )

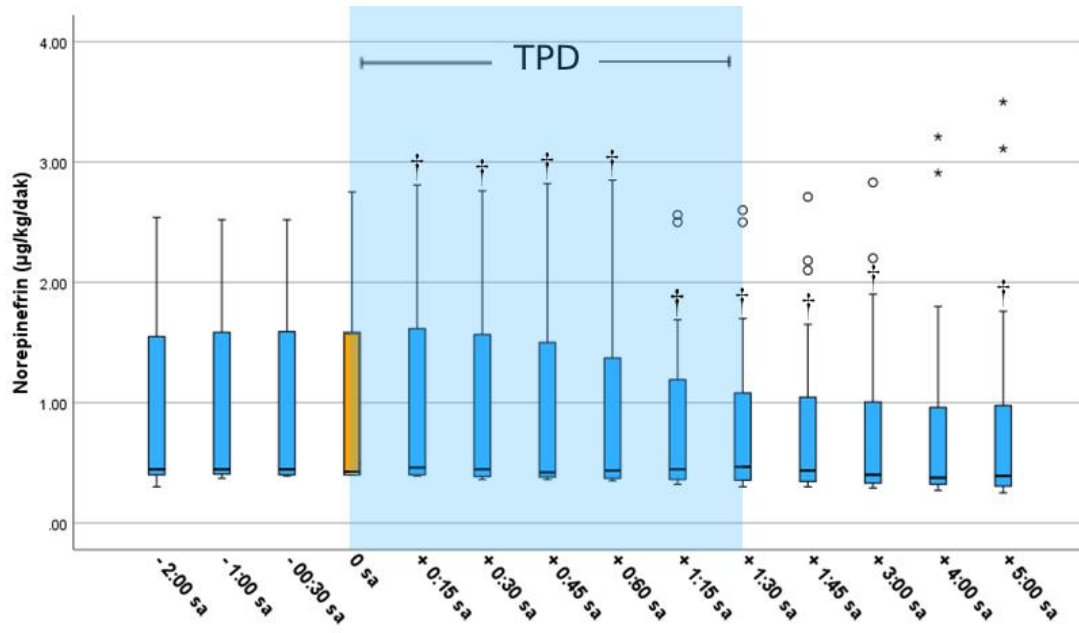
$\mu\text{g/kg/dak/mmHg}$  idi ( $p<0.001$ ; Tablo 4.3, Şekil 4.2). TPD sırasında noradrenalin dozlarının uzunlamasına zaman çizelgesi Şekil 4.3'te gösterilmektedir.

Hastalarımızın önemli bir kısmının ( $n=16$ ) hemodinamik değerlendirmeleri termodilüsyon yöntemiyle (PiCCO®, Pulsion), diğer kısmının ise set sorunları nedeniyle minimal invaziv arter basıncına dayalı bir monitör (MostCare®, PRAM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kardiyak indeks ( $\text{Ort}\pm\text{SD}$ ,  $\text{L/min/m}^2$ ) TPD sonrası dönemlerde hafif olarak yükselmiş olup ( $p=0.03$ ); TPD öncesinde  $3.39 \pm 0.876$ , TPD hemen sonrası  $3.43 \pm 1.01$  'ye, TPD 6 saat sonrası  $3.42 \pm 1.03$  ve 24. saatte ise  $3.47 \pm 1.08$  olarak ölçülmüştür (Tablo 4.3). KAH ( $\text{atım/dak}$ )'da TPD tedavisi sonrası dönemde anlamlı olarak düşüş tespit edildiğinden ( $p=0.02$ ) kardiyak indeksteki bu artış KAH'daki artışa bağlanamaz (Tablo 4.1). SVRI ( $\text{dyn/s/cm}^5/\text{m}^2$ ) ise TPD öncesine göre TPD tedavisi sonrasında anlamlı olarak değişmedi ( $p=0.15$ ).

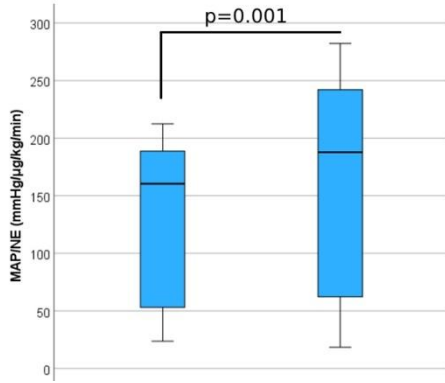
SAB, DAB ve OAB; TPD tedavisinden hemen sonra yükseldi ve diğer kaydedilen zaman noktalarında da yüksek kalmaya devam etti (sırasıyla  $p=0.1$ ,  $p=0.4$ ,  $p=0.3$ ; Tablo 4.3).



Şekil 4.2 Plazma değişiminin başlamasından hemen önce ve sonra norepinefrin dozu



**Şekil 4.3** TPD işlemi öncesi, esnasında ve sonrasında norepinefrin dozlarının değişimi, †; 0.saat (turuncu kutu) norepinefrin dozu ile karşılaştırıldığında  $p < 0.05$ , o; Hafif aykırı değerler, \*; Aşırı aykırı değerler, NE; norepinefrin, TPD; terapötik plazma değişimi, TPD; Terapötik plazma değişimi



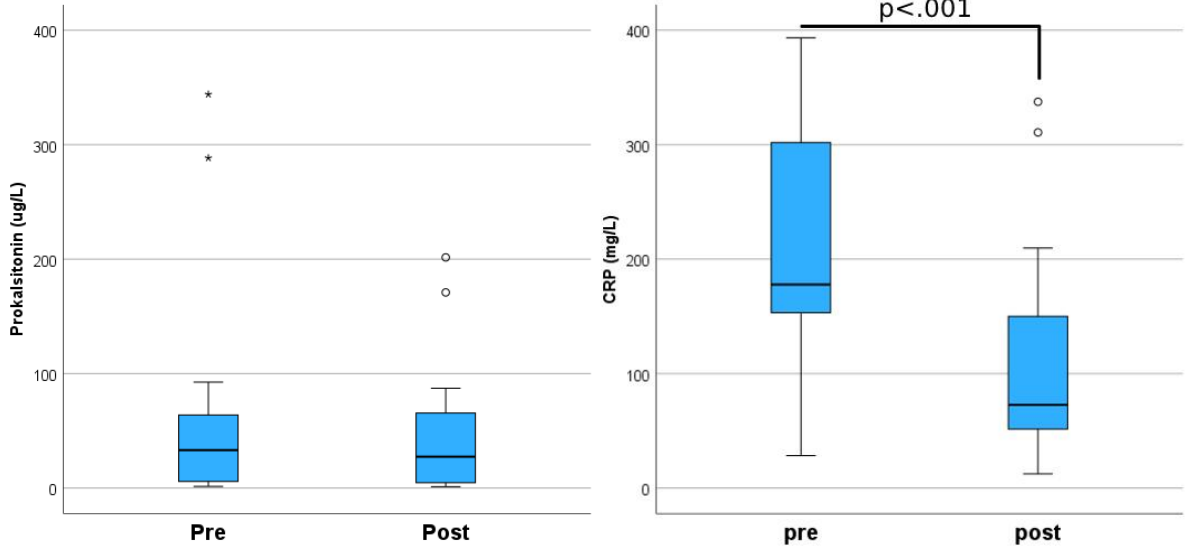
**Şekil 4.4** Plazma değişiminin başlamasından hemen önce ve sonra OAB'nin noradrenalin dozuna oranı. MAP; ortalama arter basıncı, NE; Norepinefrin

**Tablo 4.3** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası noradrenalin dozu ile hemodinamik verilerinin değişimi (Ort ± SD)

	TPD Tedavi Öncesi	TPD Tedavi 5 Dak Sonrası	TPD Tedavi 6 Saat Sonrası	TPD Tedavi 24 Saat Sonrası
<b>Norepinefrin</b> (µg/kg/dk)	0.86 ± 0.70	0.77 ± 0.70*	0.78 ± 0.78	0.75 ± 0.96
<b>MAP/NE</b> (mmHg/µg/kg/dk)	137.70 ± 68.21	169.90 ± 87.94*	196.53 ± 115.63*	294.59 ± 275.13*
<b>Kardiyak İndeks</b> (L/min/m <sup>2</sup> )	3.39 ± 0.88	3.43 ± 1.01	3.42 ± 1.03	3.47 ± 1.08
<b>SVRI</b> (dyn/s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	1604 ± 574.25	1673 ± 579.70	1763 ± 622.47	1975 ± 552.56
<b>SAB</b> (mmHg)	114 ± 18.48	126 ± 20.08*	123 ± 18.90	120 ± 24.25
<b>DAB</b> (mmHg)	57 ± 8.16	61 ± 10.35*	61 ± 8.53*	63 ± 11.37*
<b>OAB</b> (mmHg)	75 ± 9.20	80 ± 13.60*	82 ± 10.88*	83 ± 14.82*
<b>KAH</b> (atım/dak)	116 ± 27.67	111 ± 25.68	106 ± 22.90	100 ± 21.41*

\* p<0.05; TPD tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında, SVRI; sistemik vasküler rezistans indeksi, SAB; sistolik arter basıncı, DAB; diastolik arter basıncı, OAB; ortalama arter basıncı, KAH; kalp atım hızı

**Çalışmamızda hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile kan gazları ve dolaşımdaki sitokin düzeyleri üzerine TPD tedavisinin etkisine baktığımızda: Hastalarımızın PCT ve CRP değerleri TPD tedavisinden hemen sonra istatistiksel olarak**



**Şekil 4.4** Plazma değişiminin başlamasından hemen önce ve sonra kan PCT ve CRP düzeyleri O; Hafif aykırı değerler, \*; Aşırı aykırı değerler

anlamli olarak düşmeye başladı ve çalışmamızda kaydedilen zaman dilimlerinde düşüş devam etti ( $p < 0.01$ ; Şekil 4.5 ve Tablo 4.4)

**Tablo 4.4** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin değişimi (Ort±SD).

	TPD Tedavi Öncesi	TPD Tedavi 5 Dak Sonrası	TPD Tedavi 6 Saat Sonrası	TPD Tedavi 24 Saat Sonrası
<b>PCT</b> (ug/L)	56.5 ± 85.2	43.5 ± 52.4	36.4 ± 42.4**	20.4 ± 27.0**
<b>CRP</b> (mg/L)	212.3 ± 100.5	109.0 ± 85.7**	130.1 ± 79.7**	124.2 ± 107.3**
<b>WBC</b> (10 <sup>3</sup> /uL)	20.9 ± 10.6	19.0 ± 10.4**	20.0 ± 10.2	18.8 ± 10.4*
<b>PLT</b> (10 <sup>3</sup> /uL)	175.6 ± 101.5	135.1 ± 91.8**	138.5 ± 95.7**	121.0 ± 98.4**
<b>PT</b> (INR)	1.8 ± 0.8	1.5 ± 0.6**	1.5 ± 0.4**	1.6 ± 0.9**
<b>pH</b>	7.3 ± 0.2	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.2	7.4 ± 0.2*
<b>pCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	41.1 ± 14.0	41.4 ± 9.7	40.7 ± 8.6	39.3 ± 8.1
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> (mmol/L)	19.7 ± 4.5	21.4 ± 5.1**	22.9 ± 5.1**	23.1 ± 5.8**
<b>Laktat</b> (mmol/L)	3.6 ± 2.5	5.0 ± 2.9**	4.8 ± 4.0	5.2 ± 5.4
<b>BE</b>	-4.6 ± 5.9	-3.5 ± 5.6*	-3.0 ± 6.9*	-1.8 ± 7.1**
<b>Albümin</b> (g/L)	25.5 ± 4.4	29.5 ± 4.2**	28.5 ± 3.8**	26.8 ± 4.3
<b>T. Protein</b> (g/L)	49.1 ± 5.2	51.0 ± 4.1*	50.1 ± 4.8	46.5 ± 7.2
<b>TB</b> (mg/dL)	1.5 ± 1.2	1.4 ± 0.9	1.7 ± 1.3	1.7 ± 1.6
<b>DB</b> (mg/dL)	1.2 ± 1.0	1.0 ± 0.9*	1.1 ± 0.9	1.2 ± 1.1
<b>İB</b> (mg/dL)	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.5**	0.5 ± 0.6
<b>AST</b> (U/L)	241.9 ± 383.3	204.8 ± 380.9*	374.0 ± 663.3	510.8 ± 1507.9
<b>ALT</b> (U/L)	149.0 ± 209.6	99.6 ± 166.3*	165.6 ± 246.8	206.4 ± 318.6
<b>GGT</b> (U/L)	71.2 ± 48.8	53.7 ± 29.4**	50.9 ± 21.2*	47.5 ± 24.1**

\* p<0.05; TPD tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında, \*\* p<0.01; TPD tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında, PCT; prokalsitonin, CRP; C reaktif protein, WBC; white blood count, PLT; trombosit, PT (INR); Protrombin zamanı (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran), BE; baz açığı, T. Protein; total protein, TB; total bilirubin, DB; direkt bilirubin, İB; indirekt bilirubin, ALT; alanin transaminaz, AST; aspartat aminotransferaz, GGT; gama glutamil transferaz

WBC ve PLT sayıları TPD tedavisinden hemen sonra düşmeye başladı ( $p<0.01$ ) WBC'de düşme plazma değişiminden 6 saat sonra anlamlı değilken ( $p>0.5$ ), 24 saat sonra anlamlı düşüş vardı ( $p<0.5$ ). PLT ve INR'deki düşüş çalışmada kaydedilen bütün zaman noktalarında anlamlı idi ( $p<0.01$ , Tablo 4.4).

Kan gazları değerlerine baktığımızda pH; plazma değişiminden hemen ve 6 saat sonra değişmezken ( $p>0.05$ ), TPD den 24 saat sonra anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). PCO<sub>2</sub> değerlerinde çalışmada kaydedilen zaman noktalarında herhangi bir değişiklik gözlenmezken ( $p>0.05$ ), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> plazma değişiminden sonra anlamlı olarak yükseldi ve TPD den 6 ve 24 saat sonra anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.01$ ). BE, plazma değişiminden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü bu TPD'den 6 ve 24 saat sonra da devam etti ( $p<0.05$ ). Kan gazları analizinde ölçülen laktat ise plazma değişiminden hemen sonra artarken ( $p<0.01$ ), değişimden 6 ve 24 saat sonra TPD öncesine göre yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

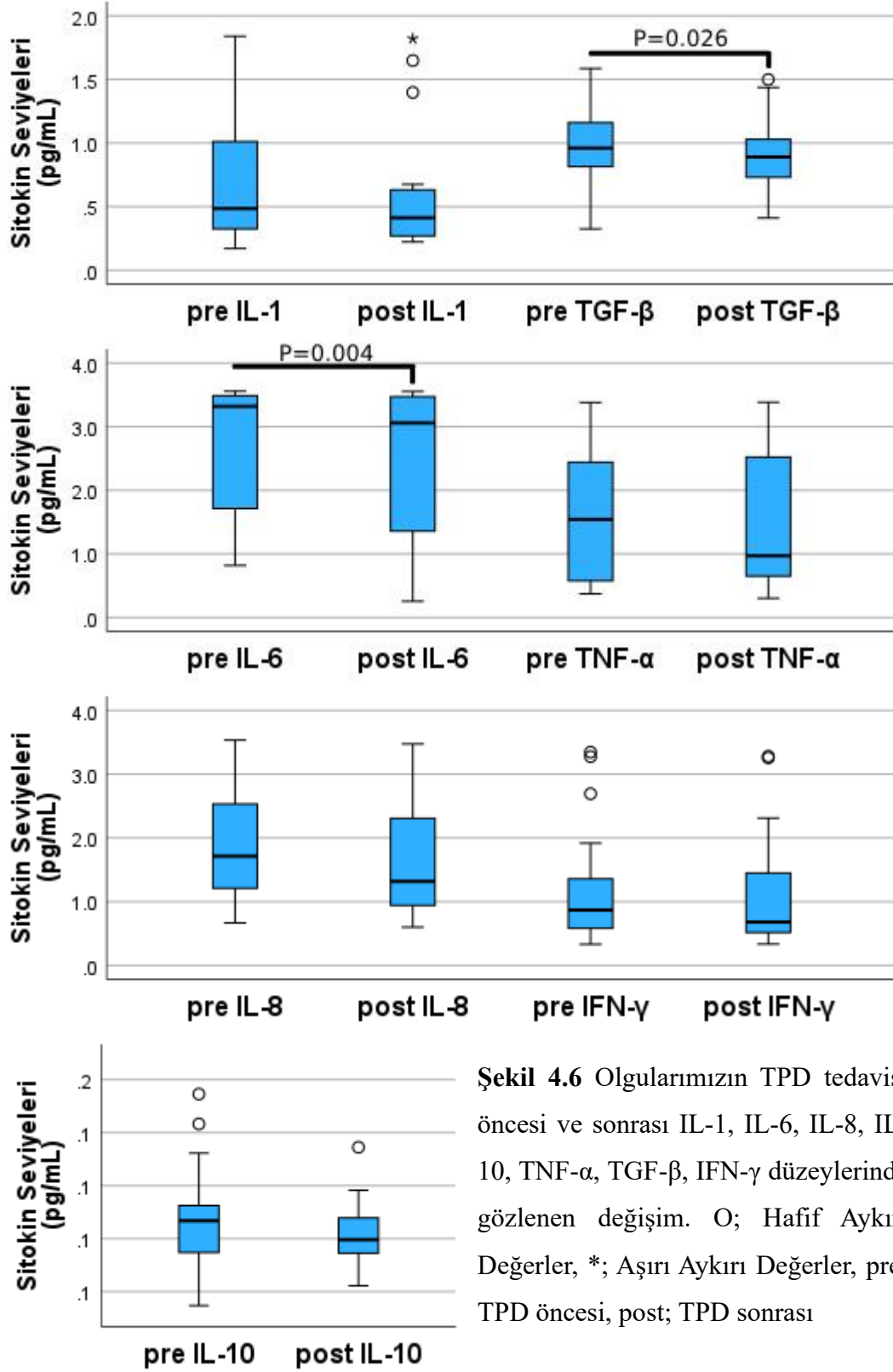
Hastalarımızın plazma albümin değerleri tahmin edileceği üzere plazma değişiminden hemen ve 6 saat sonra artarken ( $p<0.01$ ), bu artış değişimden 24 saat sonra anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). TB, DB ve İB değerlerinde TPD öncesine göre bazı zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek farklar olsa da genelde TPD öncesi ve sonrası dönemlerde önemli değişiklikler gözlenmedi. AST ve ALT değerleri plazma değişiminden hemen sonra düşmesine rağmen ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TPD tedavisinden 6 ve 24 saat sonra yükseldi. GGT ise plazma değişiminden önceki değerlerle karşılaştırıldığında TPD tedavisinden sonraki dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin değişimi Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Çalışmamızda sepsis patofizyolojisindeki rolleri bilinen analiz ettiğimiz dolaşımdaki sitokinlerin TPD öncesi ve sonrası değerlerine baktığımızda; IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IFN- $\gamma$ , TPD öncesine göre plazma değişiminden sonra düşüş gösterdi ancak bu düşme sadece IL-6 ve TGF- $\beta$ 'de anlamlı idi (sırası ile  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası dolaşımdaki sitokin düzeylerindeki değişimi Tablo 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası dolaşımdaki sitokin düzeylerinde gözlenen değişimler (Ort  $\pm$  SD)

Sitokinler	TPD tedavi öncesi	TPD tedavi sonrası	p değeri
IL-1 (pg/mL)	0.713 $\pm$ 0.519	0.602 $\pm$ 0.485	0.10
IL-6 (pg/mL)	2.651 $\pm$ 1.079	2.538 $\pm$ 1.171	<b>0.004</b>
IL-8 (pg/mL)	1.903 $\pm$ 0.927	1.752 $\pm$ 0.955	0.15
IL-10 (pg/mL)	0.085 $\pm$ 0.022	0.078 $\pm$ 0.015	0.25
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	1.641 $\pm$ 1.056	1.652 $\pm$ 1.128	0.84
TGF- $\beta$ (pg/mL)	0.952 $\pm$ 0.345	0.874 $\pm$ 0.305	<b>0.026</b>
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	1.260 $\pm$ 0.958	1.194 $\pm$ 0.958	0.13

IL-1; interlökin 1, IL-6; interlökin 6, IL-8; interlökin 8, IL-10; interlökin 10, TNF- $\alpha$ ; tümör nekroz faktörü alfa, TGF- $\beta$ ; transforme edici büyüme faktörü-beta, IFN- $\gamma$ ; interferon gama, TPD; terapötik plazma değişimi



Şekil 4.6 Olgularımızın TPD tedavisi öncesi ve sonrası IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  düzeylerinde gözlenen değişim. O; Hafif Aykırı Değerler, \*; Aşırı Aykırı Değerler, pre; TPD öncesi, post; TPD sonrası

**Tablo 4.6** Çalışmamızdaki analiz ettiğimiz sitokin düzeylerinin 28 günlük mortalite üzerine Cox regresyon analizi sonuçları

Sitokin	B	p Değeri	Exp(B)	%95 CI Alt Sınır	%95 CI Üst Sınır
ö IL1	2,989	<b>0,02</b>	19,866	1,744	226,230
s IL1	1,102	0,45	3,010	0,176	51,371
s IL6	2,680	0,35	14,591	0,055	3888,922
s IL6	-2,483	0,29	0,084	0,001	7,730
ö IL8	-1,121	0,56	0,326	0,007	14,247
s IL8	-5,379	<b>0,03</b>	0,005	0,000	0,635
ö IL10	54,683	0,19	5,602E+23	0,000	9,793E+58
s IL10	-161,891	<b>0,02</b>	0,000	0,000	0,000
ö TNF $\alpha$	4,073	0,06	58,725	0,919	3751,062
s TNF $\alpha$	-5,915	<b>0,02</b>	0,003	0,000	0,328
ö TGF $\beta$	-9,660	<b>0,05</b>	0,000	0,000	0,959
s TGF $\beta$	8,402	<b>0,01</b>	4457,656	10,365	1917138,116
ö IFN $\gamma$	2,562	0,54	12,959	0,003	48421,057
s IFN- $\gamma$	7,340	<b>0,01</b>	1540,602	5,170	459080,612

ö; terapötik plazma değişimi öncesi, s; terapötik plazma değişimi sonrası, IL-1; interlökin 1, IL-6; interlökin 6, IL-8; interlökin 8, IL-10; interlökin 10, TNF- $\alpha$ ; tümör nekroz faktörü alfa, TGF- $\beta$ ; transforme edici büyüme faktörü-beta, IFN- $\gamma$ ; interferon gama,

Cox regresyon analizi ile plazma değişim öncesi ve sonrası dolaşımdaki sitokin düzeylerinin 28 günlük mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.6 'da sunulmuştur. **IL-1:** Plazma değişim öncesi IL-1 düzeyi, 28 günlük mortalite için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p = 0,02$ ,  $Exp(B) = 19,866$ ). Plazma değişim sonrası IL-1 düzeyi ise mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir ( $p = 0,45$ ). **IL-6:** Ne plazma değişim öncesi ne de sonrası IL-6 düzeyleri mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir ( $p > 0,05$ ). **IL-8:** Plazma değişim sonrası IL-8 düzeyi, mortalite üzerinde anlamlı bir koruyucu etki göstermiştir ( $p = 0,03$ ,  $Exp(B) = 0,005$ ). Bu bulgu, plazma değişim sonrası IL8 düzeylerinin azalmasının mortalite riskini düşürdüğünü düşündürmektedir. **IL-10:** Plazma değişim sonrası IL-10 düzeyleri, 28 günlük mortalite riskini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur ( $p$

= 0,02,  $\text{Exp}(B) \approx 0$ ). Ancak değişim öncesi IL10 düzeylerinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır ( $p = 0,19$ ). **TNF- $\alpha$** : Plazma değişim sonrası TNF- $\alpha$  düzeylerinin düşük olması mortalite riskini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur ( $p = 0,02$ ,  $\text{Exp}(B) = 0,003$ ). Plazma değişim öncesi TNF- $\alpha$  düzeyleri ise sınırdan anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,06$ ). **TGF- $\beta$** : Plazma değişim sonrası TGF- $\beta$  düzeyi, 28 günlük mortalite için güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p = 0,01$ ,  $\text{Exp}(B) = 4457,656$ ). Plazma değişim öncesi TGF- $\beta$  düzeyleri ise sınırdan anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,05$ ). **IFN- $\gamma$** : Plazma değişim sonrası IFN- $\gamma$  düzeyleri, mortalite riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir ( $p = 0,01$ ,  $\text{Exp}(B) = 1540,602$ ). Plazma değişim öncesi IFN  $\gamma$  düzeylerinin ise anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ( $p = 0,54$ ).

Çalışmamızda tüm hastaların 28 günlük mortalitesi üzerinde IL1, IL6, IL8, IL10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin etkileri incelendiğinde; lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, IL8, IL10 ve TGF- $\beta$ 'nin mortalite üzerinde daha güçlü etkileri olduğu gözlemlenmiştir. IL8'in regresyon katsayısı ( $B=2,090$ ) ve  $\text{Exp}(B)=8,082$  değeri ile mortalite riskini artırıcı etkisi olduğu, ancak anlamlılık düzeyinin ( $p=0,259$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. IL10'un regresyon katsayısı ( $B=12,116$ ) ve  $\text{Exp}(B)=182,728,511$  ile çok yüksek bir odds oranına sahip olduğu, ancak geniş güven aralığı (CI: 0,000 – 1,220E+24) ve  $p=0,584$  değeri nedeniyle istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlenmiştir. TGF $\beta$  ise  $B=2,148$  ve  $\text{Exp}(B)=8,566$  ile mortalite riskini artırıcı bir etki göstermiştir, ancak istatistiksel anlamlılık yoktur ( $p=0,215$ ). Diğer sitokinler arasında IL1 ( $B=-0,755$ ,  $p=0,475$ ), IL6 ( $B=-0,470$ ,  $p=0,507$ ), TNF- $\alpha$  ( $B=0,543$ ,  $p=0,494$ ) ve IFN- $\gamma$  ( $B=-2,177$ ,  $p=0,194$ ) için mortalite üzerinde belirgin bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki 25 hastanın 8'i çalışmanın erken döneminde 2 gün içinde exitus olmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizinde, çalışmanın erken döneminde ölen hastalarda işlem öncesi sitokin düzeyleri ile erken ölüm arasındaki ilişki incelenmiştir. Analiz sonucunda, TGF- $\beta$  düzeyinin ölüm riski ile en yüksek pozitif ilişkiye sahip olduğu görülmüştür ( $B = 4,717$ ,  $\text{OR} = 111,839$ ;  $p = 0,059$ ). Ancak, istatistiksel anlamlılık sınırında bulunmuştur. Diğer sitokinler (IL1, IL6, IL8, IL10, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ ) için anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bulgular, erken dönemde ölümle ilişkili olabilecek sitokin düzeylerini belirlemek için daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Olgularımızda, terapötik plazma değişimi öncesi ve sonrası ölçülen 7 adet sitokin (IL1, IL6, IL8, IL10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) düzeyleri ile prokalsitonin, CRP, kardiyak indeks (CI) ve

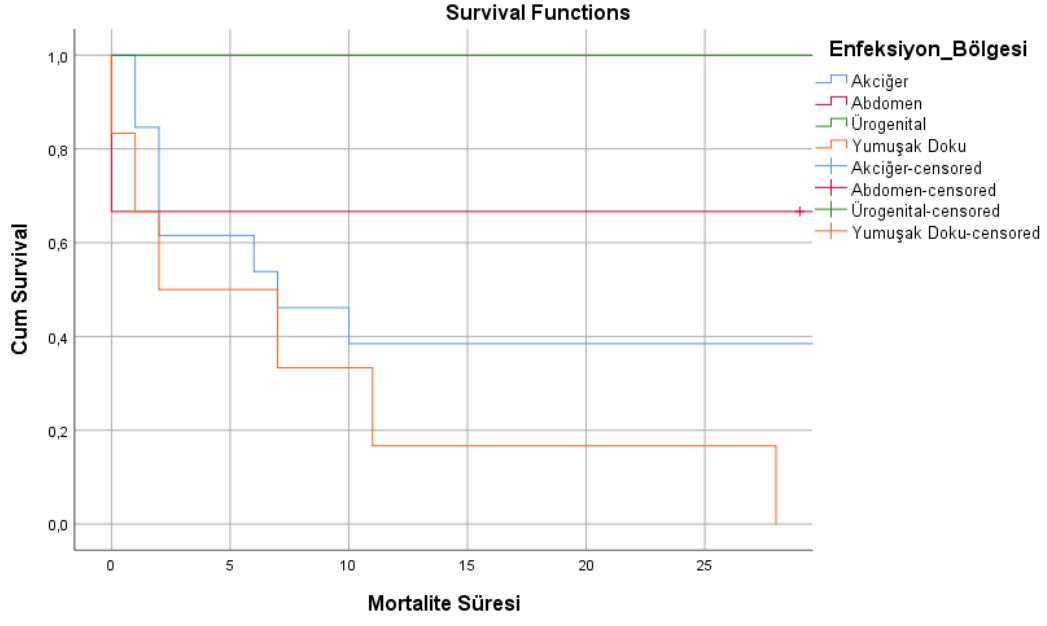
laktat arasındaki korelasyon da analiz edilmiştir. Terapötik plazma değişimi öncesi dönemde IL6 ( $r=0.40$ ,  $p=0.047$ ), IL8 ( $r=0.42$ ,  $p=0.040$ ) ve TNF $\alpha$  ( $r=0.42$ ,  $p=0.041$ ) **laktat** ile pozitif korelasyon göstermiştir. TGF $\beta$  ise **laktat** ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir ( $r=-0.52$ ,  $p=0.008$ ). Terapötik plazma değişimi öncesi dönemde diğer sitokinler ile **laktat** arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı dönemde sitokinler ile prokalsitonin, CRP ve kardiyak indeks arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Terapötik plazma değişimi sonrası laktat düzeyi ile herhangi bir sitokin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. IL8 ( $r=0.48$ ,  $p=0.017$ ) ve TNF- $\alpha$  ( $r=0.42$ ,  $p=0.038$ ) prokalsitonin düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. TGF- $\beta$  ise prokalsitonin ile negatif korelasyon göstermesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $r=-0.35$ ,  $p=0.098$ ). Sitokinler ile CRP ve kardiyak indeks arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Bu bulgular, terapötik plazma değişimi öncesi bazı sitokinlerin laktat düzeyi ile anlamlı ilişki gösterdiğini, TDP sonrası ise bu ilişkinin kaybolduğunu; prokalsitonin ile ise terapötik plazma değişimi sonrası bazı sitokinlerin anlamlı ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan ki-kare testinde sadece 28 günlük mortalite ve Diabetes Mellitus (DM) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.03$ ) bulunmuştur. Yapılan regresyon analizine göre DM'si olan hastaların, olmayan hastalara göre mortalite riski 8 kat artmıştır.

Enfeksiyon bölgesine göre 28 günlük mortalitenin karşılaştırılması amacıyla yapılan sağkalım analizi sonuçlarına göre, akciğer, abdomen, ürogenital ve yumuşak doku kaynaklı enfeksiyonlar arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ; **Şekil 4.7**).



**Şekil 4.7** Olgularımızın enfeksiyon bölgesine göre 28 günlük sağkalım analizi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Çalışmamızda dirençli sepsis ve septik şok tanısı ile takip edilen hastalarda erken dönemde uygulanan TPD'nin inflamatuvar yanıt ve hemodinamik stabilizasyon üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgularımız, TPD'nin proinflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığını ve hemodinamik parametrelerde iyileşme sağladığını göstermektedir.

Septik şok ve buna bağlı gelişen çoklu organ yetmezliği, insan organizmasının başlangıçtaki enfeksiyona karşı gösterdiği patolojik bir yanıt sonucu ortaya çıkar (Singer et al., 2016). Bu patolojik konakçı yanıtının doğrudan tedavisi için kanın temizlenmesi, yaklaşık 40 yıldır farklı yöntemlerle klinik olarak araştırılan cazip bir tedavi konsepti oluşturmaktadır (Stahl, Bode, et al., 2021; Venkataraman et al., 2003). Ancak, teorik olarak anlaşılır ve biyolojik olarak mantıklı görünmesine rağmen, ekstrakorporeal kan temizleme stratejilerinin lehine veya aleyhine bugüne kadar net bir kanıt bulunmamaktadır (David & Stahl, 2019).

Ancak, son 3 yıl içinde yayımlanan birkaç rapor, septik şok tedavisinde ek olarak uygulanan ekstrakorporeal kan temizleme yönteminin potansiyel bir risk oluşturabileceğine dair soruları gündeme getirmiştir. Garbero ve arkadaşları 2021 yılında, önceden filtrelenmiş plazmanın adsorpsiyon stratejisini temel alan ve yüksek hacimli bir yöntem olan kombine plazma filtrasyonu ve adsorpsiyonunu (CPFA) içeren COMPACT-2 çalışmasının sonuçlarını bildirmiştir (Garbero et al., 2021). Bu çalışmada ara analiz tedavi grubunda %54'lük bir ölüm oranı tespit ederken, kontrol grubunda bu oran %29 olarak bulunmuştur. Sonrasında planlanan 315 hasta yerine sadece 115 hasta dahil edildikten sonra erken sonlandırılmıştır. Aynı yıl, Wendel-Garcia ve meslektaşları, ağır refrakter septik şoklu 96 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir propensity (eğilim) skoru ile eşleştirilmiş analiz benzer şekilde endişe verici sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmada, CytoSorb® adsorberi kullanılarak yapılan ek bir hemoadsorpsiyon işlemi incelenmiştir (Wendel Garcia et al., 2021). Sitokin adsorpsiyonu ile tedavi edilen hastalarda mortalite oranı %67 ile kontrol grubundaki %42'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, toplam 34 hasta üzerinde yapılan ve şiddetli COVID-19'a bağlı akut akciğer yetmezliği gelişen, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile tedavi edilen küçük randomize bir çalışmada, sitokin adsorpsiyonu incelenmiştir. Bu kohortta da yalnızca sitokinlerin adsorpsiyonu (%58 oranında artmış mortalite ile) anlamlı olarak daha yüksek ölüm oranı göstermiştir (Supady

et al., 2021). Yalnızca yüksek kaliteli çalışma tasarımlarını (randomize kontrollü çalışmalar ve Propensity Score Matching) içeren güncel bir meta-analiz, sepsis tedavisinde sitokin adsorpsiyonu lehine veya aleyhine net bir sonuç ortaya koyamamıştır (Becker et al., 2023). Sonuç olarak, son 3 yıl içinde, benzer müdahaleleri inceleyen birden fazla yüksek kaliteli çalışma, kritik septik hastalarda dolaşımdaki mediatörlerin seçici olmayan şekilde uzaklaştırılmasının beklenmedik şekilde zararlı olabileceğini göstermiştir.

Peki, terapötik plazma değişimi stratejisi nasıl farklıdır? TPD de ekstrakorporeal bir tedavi olmakla birlikte, temel olarak farklı bir biyolojik yaklaşıma sahiptir. Bu yöntemde, hastanın tüm plazma hacmi uzaklaştırılır ve aynı anda sağlıklı donör plazması ile değiştirilir. TPD, yoğun bakım pratiğinde uzun yıllardır geniş bir endikasyon yelpazesi için kullanılmaktadır. Terapötik olarak, plazmadan bir maddenin uzaklaştırılması (örneğin ANCA [Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody] vaskülitisi sonucu gelişen diffüz alveoler hemorajide otoantikörlerin uzaklaştırılması) veya sağlıklı plazmada bulunan eksik bir maddenin yerine konulması (örneğin akut trombotik trombositopenik purpura [TTP] durumunda ADAMTS13 enzimi) amaçlanır. Bu endikasyonlarda, TPD yoğun bakımda rutin olarak kullanılmakta ve nispeten yüksek prosedürel güvenlik profili sergilemektedir (Bauer et al., 2022; Schmidt et al., 2018).

Sepsis patofizyolojisi üzerinde TPD'nin olumlu etkisine yönelik hipotez, aşırı zararlı mediatörlerin uzaklaştırılmasıyla birlikte, sepsiste tükenen koruyucu faktörlerin yerine konulmasını içermektedir (David, Russell, et al., 2023; David & Stahl, 2019). TPD ile yalnızca sitokinler değil, aynı zamanda zararlı mediatörler de oldukça etkili bir şekilde uzaklaştırılmaktadır. Bunlar arasında PAMP'ler, DAMP'ler, endotel ve glikokaliks destabilize edici faktörler (örneğin, Angiopoietin-2, Heparanaz-1, soluble urokinase plasminogen activator receptor [suPAR]; (Knaup et al., 2018; Stahl et al., 2022, 2025)) ve septik koagülopatiye katkıda bulunan pıhtılaşma faktörleri (örneğin, vWF antijeni, D-Dimerler vb.) yer almaktadır (Stahl et al., 2020).

Aynı zamanda, septik plazmanın sağlıklı donör plazması ile değiştirilmesi, inflamasyonu baskılayan (örneğin, immünoglobulinler; (Stahl, Bikker, et al., 2021)), endotel stabilizasyonunu destekleyen (örneğin, Angiopoietin-1, Heparanaz-2; [Knaup et al., 2018; Stahl, Hillebrand, et al., 2021]) ve antikoagülasyona katkıda bulunan (örneğin, Antitrombin-III [AT-III], Protein C, ADAMTS13; [(Stahl et al., 2020, 2022)]) koruyucu faktörlerin yerine konulmasını sağlamaktadır.

Sepsis tedavisinde TPD'ye yönelik olumlu deneyimler başlangıçta yalnızca kontrolsüz retrospektif seriler veya prospektif vaka raporları ile sınırlıydı. Ancak 2014 yılında yapılan bir meta-analizde, çocuklar ve yetişkinlerden oluşan karışık kohortlarla yürütülen dört randomize kontrollü çalışma tanımlanmıştır. Bu analizde, TPD'nin yetişkin hastalarda daha düşük mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Risk Oranı [RR]: 0,63; %95 Güven Aralığı [GA]: 0,42-0,96) (Rimmer et al., 2014). Son çalışmalar, TPD'nin erken dönem şiddetli septik şoklu hastalarda hemodinamik stabilizasyonu belirgin şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur (David et al., 2021; Knaup et al., 2018). Buna ek olarak, mevcut klinik veriler TPD'nin sağkalım oranlarını artırabileceğini öne sürse de (Lee et al., 2023), ölüm oranını birincil sonuç olarak değerlendiren geniş kapsamlı faz 3 randomize kontrollü çalışmalar hâlâ eksiktir. Septik şokta patolojik konak yanıtına karşı terapötik stratejilerimizi iyileştirme ihtiyacının devam etmesi nedeniyle, kan temizleme konseptinin, Hipokratik ilke olan "Primum non nocere" ("Önce zarar verme") çerçevesinde özellikle klinik çalışmalarda daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Bu çalışmada, terapötik plazma değişiminin, çok yüksek noradrenalin dozuyla tanımlanan ( $>0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ) ve erken evredeki (şok süresi 24 saati aşmayan) tedavilere dirençli septik şok hastaları üzerindeki etkisini değerlendirdik. Birincil sonlanım noktamız, TPD tedavisi başlangıcından itibaren tedavi sonrası 6. saate kadar noradrenalin dozunda meydana gelen azalmayla ölçülen erken hemodinamik iyileşmeydi. Tek bir TPD uygulaması sonrasında noradrenalin dozu belirgin şekilde azaldı [TPD öncesi ortalama (min-maks):  $0.86 (0.4-2.5) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ , hemen sonrasında  $0.77 (0.3-2.60) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ , 6 saat sonra ise  $0.78 (0.24-3.4) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ]. TPD öncesi MAP/NE oranı ortalama (min-maks) olarak  $137.70 (23.75-212.50) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}/\text{mmHg}$ , sonrası  $169.90 (23.85-282.35) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}/\text{mmHg}$ , 6 saat sonra  $196.52 (19.12-366.67) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}/\text{mmHg}$  ve 24 saat sonra ise  $294.59 (8.82-1100) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}/\text{mmHg}$  idi. TPD sonrası dönemde kardiyak indeks hafif artış gösterirken, kalp atım hızında anlamlı bir düşüş saptandı. Sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI) ise TPD öncesi ve sonrası arasında anlamlı değişiklik göstermedi.

Knaup ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği prospektif pilot çalışmada, terapötik plazma değişimi sonrası NE dozunda anlamlı bir azalma saptanmıştır. Tedavi öncesinde  $0.82 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  olan NE dozu, TPD sonrası  $0.56 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'ya düşmüştür. Bu azalmanın, erken hemodinamik iyileşme sağladığı ve vazopressör ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. Ortalama arter basıncı/noradrenalin (MAP/NE) oranı tedavi öncesinde  $74.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}/\text{mmHg}$  iken,

tedavi sonrası 114.3 µg/kg/dk/mmHg'ye yükselmiştir. Kardiyak indeks ve kalp atım hızı değerlerinde ise TPD sonrası belirgin bir değişiklik izlenmemiştir (Knaup et al., 2018).

Stahl ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada da TPD uygulaması sonrası NE dozunda anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Standart tedavi uygulanan hastalarda NE dozu her saat için 0.005 µg/kg/dk azalırken, TPD grubunda bu azalma 0.018 µg/kg/dk olarak saptanmıştır. TPD, ilk 6 saat içinde NE dozunda %48 oranında bir azalma sağlamış ve bu etkinin 24 saate kadar devam ettiği bildirilmiştir. SVRI ve kardiyak indeks açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Stahl et al., 2022).

Benzer şekilde, David ve EXCHANGE çalışma grubunun yürüttüğü küçük ölçekli bir randomize kontrollü çalışmada da TPD uygulanan hastalarda NE dozunda anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Standart tedavi grubunda NE dozu 0.58 µg/kg/dk'dan 0.48 µg/kg/dk'ya düşerken, TPD grubunda 0.60 µg/kg/dk'dan 0.34 µg/kg/dk'ya gerilemiştir. NE dozu, TPD grubunda %48 oranında azalırken, standart tedavi grubunda sadece %10 oranında bir azalma gözlenmiştir (David et al., 2021).

Bu çalışmaların ortak bulguları, TPD'nin, septik şok gibi ciddi hastalık tablolarında hızla hemodinamik iyileşme sağladığını göstermektedir.

Çalışmamızda sepsis kliniğinde TPD tedavisinin etkisini değerlendirirken kullanılan önemli parametrelerden biri SOFA skoru idi. Hastaların tedavi öncesi SOFA skorları, ilk 24 saat içindeki en kötü değerler baz alınarak median (min-maks) şeklinde 13 (9-18) olarak hesaplandı. TPD tedavisinin ardından bu skorun 11,5 (9-16) seviyesine düştüğü tespit edildi (p=0.01). Ancak çalışmamızda kontrol grubu bulunmadığı için standart tedaviyle doğrudan karşılaştırma yapılamamış, değerlendirme yalnızca TPD öncesi ve tedavi sonrası SOFA skorları arasında gerçekleştirilmiştir.

Benzer şekilde, tek merkezli retrospektif bir çalışmada da TPD uygulanan hastalarda 48 saat içinde SOFA skorlarında belirgin bir düşüş gözlenmiştir (Keith et al., 2020). Aynı şekilde Weng ve ark. (Weng et al., 2021) çalışmasında TPD uygulanan hastalarda 48 saat, 72 saat ve 7 gün sonunda SOFA skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, Stahl ve arkadaşlarının (Stahl et al., 2022) gerçekleştirdiği randomize kontrollü çalışmada, TPD grubunda tedavi sonrası SOFA skorunun median 16,5 (12-20,5) puan, standart tedavi grubunda ise 19 (15-24) puan olduğu

belirtilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. David ve arkadaşlarının (David et al., 2021) yürüttüğü küçük ölçekli randomize kontrollü çalışmada da benzer şekilde SOFA skorlarında anlamlı bir değişiklik rapor edilmemiştir. TPD grubunda SOFA skoru 16,5 (12-20,5), standart tedavi grubunda ise 19 (15-24) olarak saptanmıştır.

Luo ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında ise TPD uygulanan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, 1. ve 7. günler arasında SOFA skorlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Luo et al., 2023). Tüm bu veriler, TPD'nin organ yetmezliği ve SOFA skorları üzerindeki etkilerine dair sonuçların çelişkili olduğunu ve mevcut kanıtların yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, daha kapsamlı ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde TPD'nin mortalite üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar TPD'nin erken hemodinamik iyileşme ve organ fonksiyonlarında düzelme sağladığını gösterirken, diğerleri mortalite üzerinde anlamlı bir fayda sağlayamadığını bildirmektedir. Keith ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında TPD uygulanan septik şok hastalarında 28 günlük mortalitenin %40'a düştüğü, kontrol grubunda ise %65 olduğu bildirilmiştir (Keith et al., 2020). Benzer şekilde, Yan ve arkadaşlarının MIMIC-IV veri tabanına dayalı çalışmasında TPD uygulanan hastalarda 28 günlük ve hastane içi mortalitenin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Yan et al., 2024).

Bununla birlikte, Stahl ve arkadaşlarının (Stahl et al., 2022) randomize kontrollü çalışması, TPD'nin erken hemodinamik iyileşme sağladığını ve noradrenalin dozunu %48 oranında azalttığını ortaya koysa da SOFA skorlarında ve 28 günlük mortalitede anlamlı bir fark bulamamıştır. Benzer şekilde, Luo ve arkadaşlarının (Luo et al., 2023) geniş kapsamlı çalışmasında TPD tedavisinin SOFA skorlarını ve mortalite oranlarını anlamlı şekilde etkilemediği, hatta yoğun bakımda kalış süresini uzattığı belirtilmiştir. Birkaç güncel meta-analiz (Lee et al., 2023; Kuklin et al., 2024), TPD ile tedavi edilen septik şok hastalarında anlamlı derecede iyileşmiş sağkalım oranları olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çelişkili sonuçların temel nedenleri arasında hasta popülasyonundaki farklılıklar, çalışmalardaki metodolojik çeşitlilik ve TPD'nin uygulama zamanlaması yer almaktadır. Retrospektif çalışmalar daha ağır hasta gruplarını içerirken, randomize kontrollü çalışmalarda hasta grupları daha heterojen olmuştur. Ayrıca, TPD'nin erken dönemde

uygulanmasının hemodinamik iyileşmeyi desteklediği bildirilse de, uzun dönem klinik sonuçlar üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç olarak, mevcut veriler TPD'nin dirençli septik şok vakalarında erken hemodinamik iyileşme sağlayabileceğini, ancak mortalite üzerinde tutarlı bir fayda sunmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, 25 hastadan oluşan grupta 7 günlük mortalite %45.8, 14 günlük mortalite %54.1 ve 28 günlük mortalite %58.3 olarak saptandı. Bu veriler, TPD tedavisi sonrası elde edilen sonuçlar olup, kontrol grubu bulunmadığı için doğrudan karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak, TPD sonrası 28 günlük mortalite oranımız Keith (%40) ve Yan (%50) çalışmalarına kıyasla daha yüksek, Stahl (%60) ve Luo'nun (%55) bulgularıyla ise benzer düzeydedir (Keith et al., 2020; Luo et al., 2023; Stahl et al., 2022; Yan et al., 2024). Erken dönem mortalite açısından 7 günlük sonuçlarımız Stahl ve Yan'ın bulgularına yakinken, Keith'in raporladığı mortalite oranından daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak, çalışmamızdaki mortalite oranı literatürdeki bazı TPD çalışmaları ile benzerlik gösterse de, bazı çalışmalara kıyasla daha yüksek seyretmiştir. Bu farklılıkların hasta seçimi, sepsis şiddeti ve klinik değişkenler gibi faktörlerden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

TPD, dirençli septik şok hastalarında aşırı immün yanıtın modüle edilmesi amacıyla hedeflerinden biri inflamatuvar mediatörlerin dolaşımdan uzaklaştırılması ve homeostatik dengenin yeniden sağlanmasıdır. Çalışmamızda sepsis patofizyolojisindeki rolleri bilinen analiz ettiğimiz dolaşımdaki sitokinlerin TPD öncesi ve sonrası değerlerine baktığımızda; IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IFN- $\gamma$ , TPD öncesine göre plazma değişimden sonra düşüş gösterdi ancak bu düşüş sadece IL-6 ve TGF- $\beta$ 'de istatistiksel olarak anlamlı idi. Literatürde çeşitli sitokinler üzerindeki TPD'nin etkileri incelenmiştir.

IL-6, sepsis şiddeti ve mortaliteyle doğrudan ilişkili önemli bir proinflamatuvar sitokindir. IL-6, sepsiste erken inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesi olup, yüksek düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir. TPD tedavisiyle azalma tedavinin inflamatuvar yükü hafifletme ve sistemik inflamatuvar yanıtı düzenleme potansiyelini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ne plazma değişim öncesi ne de sonrası IL-6 düzeyleri mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

IL-1 $\beta$ , sistemik inflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörüdür. Literatürde IL-1 $\beta$ 'nin TPD ile azaltılmasına dair spesifik veriler sınırlı olsa da, TPD'nin geniş spektrumlu plazma temizleme etkisi nedeniyle bu sitokinin seviyelerinin azalmasında etkili olabileceği belirtilmiştir. Yan ve ark.'nın MIMIC-IV veri tabanına dayalı çalışmasında, TPD'nin genel olarak proinflamatuvar mediatörleri azalttığı bildirilmiştir (Yan et al., 2024). Çalışmamızda plazma değişim öncesi IL-1 düzeyi, 28 günlük mortalite için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

IL-8, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlayan ve inflamatuvar süreci tetikleyen bir kemokindir. Çeşitli çalışmalarda, TPD'nin IL-8 seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü ve bu azalmanın nötrofil kaynaklı doku hasarını önleyebileceği gösterilmiştir (Weng et al., 2021). Çalışmamızda da plazma değişim sonrası IL8 düzeylerinin azalmasının mortalite riskini düşürdüğünü düşündürmektedir. TNF- $\alpha$ , sepsisteki erken faz inflamatuvar yanıtın ana belirleyicilerindedir. TPD'nin non-selektif filtrasyon yeteneği nedeniyle TNF- $\alpha$  seviyelerini de düşürebileceği, ancak literatürde bu konuda doğrudan veri sınırlı olduğu bildirilmiştir (Weng et al., 2021). Olgularımızda plazma değişim öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  düzeylerinin düşük olmasının mortalite riskini anlamlı şekilde azalttığını gözlemledik.

IL-10, anti-inflamatuvar bir sitokindir ve aşırı inflamatuvar yanıtı baskımlarken immün yanıtı dengelemekte kritik rol oynar. TPD'nin IL-10 üzerindeki etkisi karmaşık olup, bazı çalışmalarda IL-10 seviyelerinin azalmasının immün dengenin restorasyonu açısından olumlu, bazı durumlarda ise koruyucu anti-inflamatuvar etkinin azalması açısından riskli olabileceği gösterilmiştir (Keith et al., 2020; Yan et al., 2024). Çalışmamızda plazma değişim sonrası düşük IL-10 düzeylerinin, 28 günlük mortalite riskini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur.

TGF- $\beta$ , immün yanıtın düzenlenmesinde hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar roller üstlenen bir sitokindir. Septik hastalarda, TGF- $\beta$  seviyelerinin artışı, immünosupresif etki ile ilişkili bulunmuş ve hastalığın ilerleyen evrelerinde immün paraliziyi tetikleyebileceği bildirilmiştir. TPD'nin, dolaşımdaki proinflamatuvar mediatörleri uzaklaştırma mekanizması nedeniyle TGF- $\beta$  seviyelerinde azalma sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak bu azalma, immün yanıtın daha fazla baskılanmasına neden olabilir ve bu nedenle literatürde TPD'nin TGF- $\beta$  üzerindeki etkisi konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda, sepsiste immünmodülör bir ajan olan TGF- $\beta$ 'nin TPD ile azalmasının hastaların klinik seyrinde iyileşme sağladığı, bazı çalışmalarda ise immün

paraliziye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Keith et al., 2020; Yan et al., 2024). Çalışmamızda ise plazma değişim öncesi ve sonrası TGF- $\beta$  düzeyi, 28 günlük mortalite için güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

IFN- $\gamma$ , hücrel immün yanıtın önemli bir regülatörü olup, özellikle Th1 hücre yanıtını aktive ederek mikrobiyal klirens ve makrofaj aktivasyonunda kritik rol oynar. Sepsis hastalarında IFN- $\gamma$  seviyeleri genellikle erken fazda yüksektir ve inflamasyonun aşırı tetiklenmesine katkıda bulunabilir. TPD, IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu (SIRS) baskılayabilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda IFN- $\gamma$ 'nın aşırı azaltılması, bağışıklık sistemini zayıflatarak sekonder enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir (Keith et al., 2020; Weng et al., 2021). Çalışmamızda plazma değişim sonrası IFN- $\gamma$  düzeyleri, mortalite riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir

Mevcut literatür, TPD'nin dirençli sepsis şok hastalarında çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayarak hemodinamik iyileşme ve vazopresör ihtiyacında azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak IL-10, TGF- $\beta$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinler, immün sistem üzerinde çift yönlü etkilere sahip olup, aşırı baskılanmaları bağışıklık yanıtını zayıflatarak immün paralizi ve sekonder enfeksiyon riskini artırabilir. Bu nedenle, TPD uygulanırken sitokin seviyelerinin yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda IL8, IL10 ve TGF- $\beta$ 'nin mortalite üzerinde daha güçlü etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Erken dönemde kaybettiğimiz olgularda ise TGF- $\beta$  düzeyinin ölüm riski ile en yüksek pozitif ilişkiye sahip olduğu görülmüştür. Daha ileri çalışmalarda, TPD tedavisinin sitokin seviyelerindeki değişimlere ve klinik sonuçlara etkisinin daha net ortaya konulması, bu tedavi yönteminin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek açısından kritik olacaktır.

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis gibi ciddi inflamatuvar durumlarda artan, CRP'ye kıyasla daha spesifik bir biyobelirteçtir. CRP ise akut faz reaktanı olarak inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak yükselir. Olgularımızda uygulanan TPD inflamatuvar belirteçlerin (PCT ve CRP) azaltılmasında etkili bulunmuştur. Stahl ve arkadaşlarının (Stahl et al., 2022) randomize kontrollü çalışmasında, TPD sonrasında PCT seviyelerinde belirgin bir azalma ve genel inflamatuvar yükte düşüş rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Kuklin ve arkadaşlarının (Kuklin et al., 2024) meta-analizinde, sepsis nedeniyle TPD uygulanan hastalarda CRP seviyelerinde anlamlı azalma gösterilmiştir. Çalışmamızda,

TPD sonrası WBC seviyelerinde belirgin bir azalma gözlenmemekle birlikte hafif bir düşüş kaydedilmiştir. Stahl ve ark. (Stahl et al., 2020) tarafından yapılan çalışmada da, TPD'nin inflamatuvar belirteçleri azalttığı ancak WBC seviyelerinde belirgin bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, TPD sonrası trombosit seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu bulgu, Weng ve arkadaşlarının (Weng et al., 2021) çalışmalarında da rapor edilmiş olup, trombosit kaybının mekanik hasar ve dilüsyona bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Endotoksin, Gram-negatif bakterilerin dış hücre zarı bileşeni olan lipopolisakkarittir ve konak immün yanıtını aktive ederek güçlü inflamatuvar reaksiyonlara yol açar. Endotoksin, Toll-like reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla sinyal iletimi başlatarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu süreç, inflamatuvar yanıtın önemli bir belirteci olan prokalsitonin üretimini uyarmakta ve sepsisin ciddiyetini artıran inflamatuvar yükü artırmaktadır. Özellikle endotoksemi ile ilişkili septik şok olgularında, PCT seviyelerinin endotoksin yüküyle doğrudan ilişkili olarak anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (Kellum & Ronco, 2023). Literatürde, TPD'nin endotoksin yükünü azaltarak inflamatuvar yanıtı hafifletici etkileri bildirilmiştir (Keith et al., 2020; Lee et al., 2023; Weng et al., 2021; Yan et al., 2024). Bu bağlamda, çalışmamızda gözlemlenen PCT düzeylerindeki azalmanın, endotoksin temizlenmesine bağlı olarak inflamatuvar yükteki düşüşle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Dirençli septik şokta TPD uygulanan hastalarda kan gazı ve laktat üzerine etkiler için literatür incelendiğinde:

Laktat, sepsiste doku hipoperfüzyonu ve hücrel oksijenlenme bozukluğunun önemli bir biyomarkeri olarak kabul edilir. TPD'nin sepsis hastalarında laktat seviyelerini nasıl etkilediği, kan gazı parametreleriyle birlikte literatürde çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Stahl ve ark. septik şok hastalarında TPD sonrası laktat seviyelerinde erken dönemde düşüş saptamış ve bu durumun dolaşımdaki inflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılması ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (Stahl, Lehner, et al., 2024). Keith ve ark. (2020) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, TPD uygulanan septik şok hastalarında laktat seviyelerinin TPD sonrası anlamlı düzeyde düştüğü ve bu azalmanın 6. saatten itibaren belirginleştiği rapor edilmiştir (Keith et al., 2020). Yan ve ark. (Yan et al., 2024) ise, laktat düzeylerindeki azalmanın özellikle ilk 24 saat içinde belirginleştiğini ve hemodinamik iyileşmenin bu dönemde başladığını belirtmiştir.

TPD'nin dolaşımdaki toksinleri ve inflamatuvar mediatörleri temizlemesi, metabolik asidozun iyileşmesine ve bikarbonat düzeylerinin artışına katkıda bulunabilir. Çalışmamızda kan gazı değerlerinden  $\text{HCO}_3^-$  artışı, baz açığının azalması ve laktat değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Laktat değerleri çalışmamızda TPD'den hemen sonra artarken, TPD sonrası 6. ve 24. saatte azaldığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gözlemlenen erken dönemde laktat artışı, literatürde de rapor edilen TPD sonrası geçici hücrel hipoperfüzyon ve doku perfüzyon değişiklikleri ile uyumludur (Keith et al., 2020; Stahl et al., 2020). TPD'nin hemodinamik etkileri bağlamında beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Literatür incelendiğinde dikkat çekici bir bulgu ise, başlangıçta daha yüksek laktat konsantrasyonuna sahip hastalarda TPD'nin hemodinamik stabilizasyonu daha etkili bir şekilde sağladığıdır. Bu durum, mikrosirkülatuar disfonksiyonun, bu kritik hasta grubunda TPD başarısı için potansiyel bir belirteç olabileceğine işaret edebilir (Stahl et al., 2022).

Sepsisli hastalarda TPD'nin etkinliği; tedaviye başlama zamanı, değiştirilen plazma hacmi, seans sıklığı, replasman sıvısı seçimi (taze donmuş plazma, albümin veya kristalloidler) ve antikoagülasyon yönetimi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda TPD uygulama rejimleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu protokol değişkenlerinin standartlaştırılmasının klinik sonuçlara etkisini daha net ortaya koyacaktır.

Sepsiste terapötik plazma değişimi dozajına dair literatürde geniş bir aralıkta değişiklikler gözlenmektedir. Çoğu çalışmada, bireysel plazma hacminin %100 ila %150'si arasında plazma değişimi protokolü uygulanmıştır. Keith ve ark. tarafından yürütülen çalışmada da benzer şekilde %120 oranında değişim uygulanmıştır (Keith et al., 2020). Lee ve ark.'nın sistematik derlemesinde hem santrifüj hem de membran bazlı TPD protokollerinde plazma hacminin %120-150'si arasında değişimin yaygın olduğu, antikoagülasyon için genellikle sitrat veya heparin kullanıldığı belirtilmiştir (Lee et al., 2023).

Çalışmamızda benzer bir yaklaşımla, bireysel hastanın toplam plazma hacminin yaklaşık %100'ü oranında sabit plazma değişimi uygulanmış ve antikoagülasyon, bölgesel sitrat infüzyonu ile sağlanmıştır. Literatürdeki verilerle alt sınırdaki uyumlu olan bu dozaj, hem proinflamatuvar mediyatörlerin temizlenmesi hem de koagülopati kontrolü açısından yeterli bulunmuştur. Ancak, plazma hacmi değişiminin hasta bazında uyarlanmasının

sonuçlar üzerinde daha belirgin etkileri olabileceği belirtilmektedir. Gelecekteki çalışmalarda daha yüksek hacimli değişimlerin etkinliği ve güvenliği daha net şekilde ortaya konulmalıdır.

Dirençli septik şoka sahip olgularımıza adjuvan tedavi için yalnızca bir TPD seansı uygulandı. nk tek seans TPD, sepsisli hastalarda hızlı proinflamatuvar mediatör temizliği ve antikoagülan faktörlerin yenilenmesi sağlayarak erken hemodinamik iyileşme elde etmeyi amaçlar. TPD'nin artan seans sayısı ile birlikte kanama, hipokalsemi, trombositopeni ve enfeksiyon gibi komplikasyon riskleri artmaktadır. Tek seans uygulama, bu risklerin azaltılmasını sağlayarak daha güvenli bir tedavi profili sunabilir (Stahl, Bode, et al., 2024; Stahl et al., 2020). Tek seans sonrası hastanın klinik yanıtı değerlendirilerek gereklilik halinde ek seanslar planlanabilir. Bu, hastanın gereksiz maruziyetini önlerken, müdahale etkinliğinin bireyselleştirilmesine olanak tanır (Stahl et al., 2022). Bazı çalışmalarda tek seans TPD uygulamasının, oklu seanslarla benzer hemodinamik iyileşme ve inflamatuvar mediatör temizliği sağladığı gösterilmiştir. Daha fazla seansın klinik fayda açısından ek katkı sağlamadığı ve komplikasyon riskini artırdığı belirtilmiştir (David et al., 2017; Kuklin et al., 2024). Bu gerekçeler doğrultusunda, çalışmanızda tek seans TPD uygulaması, hasta güvenliği, etkinlik ve kaynak yönetimi açısından mantıklı görünmektedir. Maalesef bu konuda randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızda TPD için taze donmuş plazma kullanıldı. Bu amaçla albümin gibi başka replasman solüsyonları da kullanılabilir. Son yıllarda yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz, şiddetli sepsis ve septik şokta terapötik plazma değişiminin, yalnızca taze donmuş plazma kullanıldığında erişkinlerde daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu rapor etti (Lee et al., 2023). Bu etki, kanın arındırılması ve endotoksinler, lipoproteinler, sitokinler ve immünoglobulinler gibi zararlı enflamatuvar faktörlerin uzaklaştırılması potansiyelinin yanında replasman sıvısından immünomodülatör faktörlerin sağlanmasıyla da desteklenir. Sağlıklı donörlerden elde edilen plazmanın replasman sıvısı olarak kullanılması, antitrombin-III, protein C ve ADAMTS-13 gibi koruyucu anti-inflamatuvar mediatörlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin yenilenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu yenilenme, sepsisteki düzensiz inflamasyonu ve koagülopatiyi hafifletir (Knaup et al., 2018; Kuklin et al., 2024).

Hastalarımızda santrifüj bazlı bir TPD cihazı kullanıldı. Teorik olarak, santrifüj plazma değişimi, membran plazma filtrasyonuna kıyasla daha yüksek plazma uzaklaştırma

verimliliğine sahiptir. Bu durum, daha fazla immün kompleks uzaklaştırılmasıyla sonuçlanabilir, ancak sepsiste immünomodülasyon üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Membran filtrasyon tekniği, daha düşük plazma ekstraksiyon oranına sahiptir ve daha yüksek kan akış hızları ile daha uzun prosedür süreleri gerektirir. Ek olarak, kan-membran etkileşimi hücreleri ve inflamasyonu aktive edebilir, bu da inflamasyonun düzenlenmesi için daha fazla prosedür gerektirebilir (Kuklin et al., 2024). Şiddetli sepsis hastalarında santrifüj ve membran TPD'nin karşılaştırıldığı doğrudan bir çalışma bulunmamaktadır. Sepsis dışı TPD gerektiren hastalarda yapılan çalışmalar ise bu iki yöntem arasında sonuç açısından belirgin bir fark göstermemiştir (Lee et al., 2023).

Çalışmamızda TPD iyi tolere edildi. Anafilaktoid reaksiyonlar, kateterle ilişkili komplikasyonlar ve transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı gibi TPD'nin ciddi komplikasyonları gözlenmedi. Sitrat kaynaklı 5 hastada hipokalsemi haricinde herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Mevcut literatür incelendiğinde, TPD sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar arasında en sık bildirilen yan etkinin hipotansiyon olduğu ve %20 oranında rapor edildiği belirtilmiştir (Knaup et al., 2018). Kanama ise %12 oranında bildirilmiş olup, bu durum koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu ile ilişkilendirilmiştir (Stahl, Bode, et al., 2024). Enfeksiyon riski %8 olarak saptanmış ve bu durumun genellikle damar yolunun açılması ile ilgili olduğu ifade edilmiştir (David, Russell, et al., 2023). Alerjik reaksiyonlar, özellikle taze donmuş plazma kullanımıyla %5 oranında rapor edilmiştir (Stahl et al., 2020). Hipokalsemi, sitrat bazlı antikoagülanların kalsiyumu bağlaması nedeniyle %7 oranında görülmüş ve ciddi elektrolit dengesizliklerine neden olabileceği belirtilmiştir (Stahl, Bode, et al., 2024). Daha nadir görülen ancak klinik olarak önemli bir komplikasyon olan trombotik mikroanjiyopati ise %3 oranında rapor edilmiş ve ADAMTS-13 seviyelerindeki azalmayla ilişkilendirilmiştir (Stahl et al., 2020). TPD ile ilişkili bu komplikasyonların çoğu, dikkatli hasta seçimi, uygun replasman sıvısı yönetimi ve sıkı hasta izleme protokolleri ile minimize edilebilir.

Klinik ortamlarda tıbbi kararlar alınırken risk faktörlerinin doğru şekilde anlaşılması son derece önemlidir. Sepsis riski taşıyan hastaların erken tespiti, daha sonraki komplikasyonların önlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Literatürde, kronik tıbbi durumlar, ileri yaş, erkek cinsiyeti, alkolizm, malign hastalıklar ve bu hastalıkların agresif tedavilerinden kaynaklanan bağışıklık baskılanması gibi çeşitli risk faktörleri sepsis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Fathi et al., 2019).

Erkek cinsiyeti, sepsis ve septik şok için iyi tanımlanmış potansiyel bir risk faktörüdür. Sepsis insidansının erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu ve yıllık göreceli riskin erkeklerde kadınlara göre 1,3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Martin et al., 2003). Ayrıca, erkek hastaların daha uzun süre yoğun bakımda ve hastanede kaldığı, yoğun bakım mortalitesinin daha yüksek olduğu, 90 gün ve 1 yıl içinde yeniden hastaneye yatış olasılıklarının arttığı ve sepsis sonrası ilk yıl içinde mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Campanelli et al., 2018; Thompson et al., 2022). Benzer şekilde, çalışmamıza dahil edilen 25 hastanın %80'inin erkek olduğu saptanmıştır.

İleri yaş ve eşlik eden kronik hastalıklar da sepsis için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda en sık gözlenen yandaş hastalık hipertansiyondu (11/25, %44). İkinci sıklıkta ise diyabetes mellitus (9/25, %36) tespit edilmiştir. Diyabet, immün sistemi zayıflatarak tekrarlayan enfeksiyonlara, hastane kaynaklı enfeksiyonlara ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak sepsis riskinde artışa neden olmaktadır (Falagas & Kompoti, 2006). Çalışmamızda morbidite ve mortalite ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan kare testinde, yalnızca 28 günlük mortalite ile diyabetes mellitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Regresyon analizine göre ise diyabeti olan hastaların olmayanlara kıyasla mortalite riskinin 8 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Akut tıbbi ve cerrahi durumlar, sepsisin küresel sağlık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Sepsisin en yaygın enfeksiyon kaynakları arasında pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonlar yer almaktadır. Enfeksiyon odağının, sepsisin klinik sonuçları üzerinde belirgin bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Özellikle pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonları, diğer enfeksiyon bölgelerine kıyasla daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir (Via et al., 2024). Çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak enfeksiyon odağı en sık solunum sistemi enfeksiyonları olmak üzere, sırasıyla yumuşak doku, üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda enfeksiyon bölgesinin 28 günlük mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Sepsis, yalnızca mikrobiyolojik olarak doğrulanmış vakaları değil, aynı zamanda kültür negatif olguları da içeren geniş bir spektrumda mikroorganizma ve enfeksiyon kaynağına sahiptir. 22.655 hastayı kapsayan yedi çalışmanın sistematik incelemesi ve meta-analizinde, kültür negatif ve kültür pozitif sepsis veya septik şok hastalarının klinik sonuçları karşılaştırılmış ve hastaların yalnızca %40,1'inde kültür pozitif enfeksiyon tespit edilmiştir.

Kültür negatif ve kültür pozitif sepsis ya da septik şok hastaları arasında benzer mortalite oranları bildirilmiştir (Li et al., 2021).

Baykara ve arkadaşlarının 2017 yılında Türkiye'de gerçekleştirdiği sepsis epidemiyolojisi çalışmasında, enfekte hastaların %58,3'ünde kültür pozitif bulunmuş; bu pozitif kültürlerin %78,7'sini gram negatif, %15,5'ini gram pozitif bakteriler, %4,9'unu mantarlar ve %0,7'sini viral etkenler oluşturmuştur. En sık izole edilen patojenler sırasıyla Acinetobacter (%33,7), Pseudomonas (%16,4) ve Klebsiella türleri (%16,0) olarak rapor edilmiştir (Baykara et al., 2018). Çalışmamızda tüm hastaların kültürlerinin pozitif olduğu saptanmış olup, pozitif kültürlerin %92'sini gram negatif bakteriler, %8'ini ise fungal enfeksiyonlar oluşturmuştur. En sık izole edilen patojenin %48 oranıyla Pseudomonas türleri olduğu, bunu %36 oranında Acinetobacter türleri ve %36 oranında Klebsiella türlerinin izlediği belirlenmiştir.

#### Sınırlamalar ve Gelecekteki Yönelimler

Çalışmamızın önemli sınırlamalarından biri, tek merkezli ve kontrolsüz tasarımıdır. Hasta sayısının sınırlı olması, istatistiksel gücü zayıflatabilir. Ayrıca, TPD'nin uzun dönem sonuçlar ve organ yetmezliği üzerindeki etkilerini tam olarak değerlendirebilmek için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Sitokin yanıtları ve hemodinamik parametrelerdeki değişkenlik, hasta seçimi, müdahale zamanlaması ve TPD protokollerinin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar, septik şokta TPD'nin klinik etkinliğini ve maliyet etkinliğini daha net ortaya koyabilmek için bu değişkenleri optimize etmeye odaklanmalıdır.

#### Sonuç

Bu prospektif, kontrolsüz gözlemsel çalışmada, dirençli septik şok hastalarında terapötik plazma değişiminin hemodinamik parametreler, inflamatuvar belirteçler ve klinik sonuçlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgularımız, TPD'nin erken dönemde inflamatuvar belirteçlerin anlamlı şekilde azalmasına katkı sağladığını ve hemodinamik stabiliteyi iyileştirdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda TPD sonrası erken dönemde noradrenalin dozlarında anlamlı bir düşüş ve ortalama arter basıncında iyileşme gözlenmiştir. Bu sonuç, TPD'nin sepsiste aşırı inflamatuvar yanıtın modülasyonu ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin uzaklaştırılması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca TPD sonrası kardiyak

indeksinin hafif artması ve kalp atım hızında düşüş, kardiyovasküler iyileşmenin de desteklendiğini ortaya koymaktadır.

SOFA skorundaki istatistiksel olarak anlamlı iyileşme, organ fonksiyonlarında kısmi bir toparlanma olduğunu düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda kontrol grubu bulunmaması, TPD'nin standart tedaviye kıyasla etkinliğini kesin olarak ortaya koymamaktadır.

Sonuç olarak, TPD tedavisi, dirençli septik şok hastalarında erken dönemde inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasında ve hemodinamik iyileşmede umut verici bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, mortalite üzerindeki etkilerini netleştirmek ve tedavi protokollerini standardize edebilmek için daha geniş hasta grupları üzerinde, uzun dönem takip verileriyle desteklenen çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

- Andrews, B., Semler, M. W., Muchemwa, L., Kelly, P., Lakhi, S., Heimbürger, D. C., Mabula, C., Bwalya, M., & Bernard, G. R. (2017). Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *318*(13), 1233–1240. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.10913>
- Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J.-F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., Mira, J.-P., Dequin, P.-F., Gergaud, S., Weiss, N., Legay, F., Le Tulzo, Y., Conrad, M., Robert, R., Gonzalez, F., Guitton, C., Tamion, F., Tonnelier, J.-M., Guezennec, P., ... Radermacher, P. (2014). High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine*, *370*(17), 1583–1593. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1312173>
- Avni, T., Lador, A., Lev, S., Leibovici, L., Paul, M., & Grossman, A. (2015). Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, *10*(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0129305>
- Awad, S., Allison, S. P., & Lobo, D. N. (2008). The history of 0.9% saline. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *27*(2), 179–188. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2008.01.008>
- Bauer, P. R., Ostermann, M., Russell, L., Robba, C., David, S., Ferreyro, B. L., Cid, J., Castro, P., Juffermans, N. P., Montini, L., Pirani, T., Van De Louw, A., Nielsen, N., Wendon, J., Brignier, A. C., Schetz, M., Kielstein, J. T., Winters, J. L., Azoulay, E., ... Burghi, G. (2022). Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, *48*(10), 1382–1396. <https://doi.org/10.1007/S00134-022-06793-Z>
- Baykara, N., Akalin, H., Arslantaş, M. K., Hanci, V., Çağlayan, Ç., Kahveci, F., Demirağ, K., Baydemir, C., Ünal, N., Özdemir, P., Ulusoy, H., Memis, D., Arar, C., Yilmaz, E., Çelik, M., Cinel, I., Temur, S., Yasar, M. A., Çulha, H. T., ... Tekin, M. (2018). Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: A multicenter, point-prevalence study. *Critical Care*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2013-1>

- Becker, S., Lang, H., Vollmer Barbosa, C., Tian, Z., Melk, A., & Schmidt, B. M. W. (2023). Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England)*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-023-04492-9>
- Bhattacharjee, S., Soni, K. D., Maitra, S., & Baidya, D. K. (2017). Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 39, 67–72. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINANE.2017.03.011>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/CHEST.101.6.1644>
- Busund, R., Koukline, V., Utrobin, U., & Nedashkovsky, E. (2002). Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 28(10), 1434–1439. <https://doi.org/10.1007/S00134-002-1410-7>
- Caironi, P., Tognoni, G., & Gattinoni, L. (2014). Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 371(1), 83–84. <https://doi.org/10.1056/nejmc1405675>
- Campanelli, F., Landoni, G., Cabrini, L., & Zangrillo, A. (2018). Gender differences in septic intensive care unit patients. *Minerva Anestesiologica*, 84(4), 504–508. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.12187-5>
- Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *The Lancet*, 392(10141), 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
- Cervantes, C. E., Bloch, E. M., & Sperati, C. J. (2023). Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(4), 475–492. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.10.017>
- Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T., & Lobo, D. N. (2012). A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion

in healthy volunteers. *Annals of Surgery*, 256(1), 18–24.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0B013E318256BE72>

Cohen, J., Vincent, J. L., Adhikari, N. K. J., Machado, F. R., Angus, D. C., Calandra, T., Jaton, K., Giulieri, S., Delaloye, J., Opal, S., Tracey, K., van der Poll, T., & Pelfrene, E. (2015). Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet. Infectious Diseases*, 15(5), 581–614. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X)

Connelly-Smith, L., Alquist, C. R., Aqui, N. A., Hofmann, J. C., Klingel, R., Onwuemene, O. A., Patriquin, C. J., Pham, H. P., Sanchez, A. P., Schneiderman, J., Witt, V., Zantek, N. D., & Dunbar, N. M. (2023). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*, 38(2), 77–278. <https://doi.org/10.1002/JCA.22043>

Cui, J., Wei, X., Lv, H., Li, Y., Li, P., Chen, Z., & Liu, G. (2019). The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Annals of Intensive Care*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S13613-019-0501-3/TABLES/3>

Cunha-Goncalves, D., Perez-De-Sa, V., Larsson, A., Thörne, J., & Blomquist, S. (2009). Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of levosimendan with dobutamine. *Anesthesia and Analgesia*, 109(5), 1576–1583. <https://doi.org/10.1213/ANE.0B013E3181AF40E0>

Dantes, R. B., Kaur, H., Bouwkamp, B. A., Haass, K. A., Patel, P., Dudeck, M. A., Srinivasan, A., Magill, S. S., Wilson, W. W., Whitaker, M., Gladden, N. M., McLaughlin, E. S., Horowitz, J. K., Posa, P. J., & Prescott, H. C. (2023). Sepsis Program Activities in Acute Care Hospitals — National Healthcare Safety Network, United States, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(34), 907–911. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7234A2>

David, S., Bode, C., Putensen, C., Welte, T., Stahl, K., Busch, M., Haller, H., Hoepfer, M. M., Lehmann, F., Schmidt, J. J., Schmidt, B. M. W., Seeliger, B., Sauer, A., Wand, P., Wiesner, O., & Wedemeyer, H. (2021). Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 47(3), 352–354. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06339-1>

- David, S., Bode, C., Stahl, K., Schmidt, J., Seeliger, B., Pape, T., Schmidt, B., Hoepfer, M. M., Wedemeyer, H., Welte, T., Schmidt-Ott, K., Wendel Garcia, P. D., Hofmänner, D. A., Andermatt, R., Schuepbach, R., Bankova, A., Gillmann, H. J., Stueber, T., Jung, C., ... Liu, X. (2023). EXCHANGE-2: investigating the efficacy of add-on plasma exchange as an adjunctive strategy against septic shock-a study protocol for a randomized, prospective, multicenter, open-label, controlled, parallel-group trial. *Trials*, *24*(1). <https://doi.org/10.1186/S13063-023-07300-5>
- David, S., Hoepfer, M. M., & Kielstein, J. T. (2017). Plasmaaustausch im therapierefraktären septischen Schock: Vorstellung einer Add-on-Therapiestrategie. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, *112*(1), 42–46. <https://doi.org/10.1007/S00063-015-0117-9/TABLES/1>
- David, S., Russell, L., Castro, P., van de Louw, A., Zafrani, L., Pirani, T., Nielsen, N. D., Mariotte, E., Ferreyro, B. L., Kielstein, J. T., Montini, L., Brignier, A. C., Kochanek, M., Cid, J., Robba, C., Martin-Loeches, I., Ostermann, M., & Juffermans, N. P. (2023). Research priorities for therapeutic plasma exchange in critically ill patients. *Intensive Care Medicine Experimental*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/S40635-023-00510-W>
- David, S., & Stahl, K. (2019). To remove and replace - A role for plasma exchange in counterbalancing the host response in sepsis. *Critical Care*, *23*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1186/S13054-018-2289-1/FIGURES/1>
- De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., Brasseur, A., Defrance, P., Gottignies, P., & Vincent, J.-L. (2010). Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine*, *362*(9), 779–789. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA0907118/SUPPL\\_FILE/NEJM\\_DE\\_BACKER\\_779SA1.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA0907118/SUPPL_FILE/NEJM_DE_BACKER_779SA1.PDF)
- De Backer, D., Creteur, J., Silva, E., & Vincent, J. L. (2003). Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Critical Care Medicine*, *31*(6), 1659–1667. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6>
- De Waele, J. J., Lipman, J., Carlier, M., & Roberts, J. A. (2015). Subtleties in practical application of prolonged infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics. *International Journal of*

- Deans, K. J., Haley, M., Natanson, C., Eichacker, P. Q., & Minneci, P. C. (2005). Novel therapies for sepsis: A review. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 58(4), 867–874. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000158244.69179.94>
- Douglas W, H., Joseph R, B., & Shirley, B. (1981). *Practical blood transfusion. 3rd ed.* Little Brown & Co.
- Ehrman, R. R., Gallien, J. Z., Smith, R. K., Akers, K. G., Malik, A. N., Harrison, N. E., Welch, R. D., Levy, P. D., & Sherwin, R. L. (2019). Resuscitation Guided by Volume Responsiveness Does Not Reduce Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*, 1(5), E0015. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000015>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine* 2021 47:11, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/S00134-021-06506-Y>
- Falagas, M. E., & Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *The Lancet. Infectious Diseases*, 6(7), 438–446. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70523-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70523-0)
- Fathi, M., Markazi-Moghaddam, N., & Ramezankhani, A. (2019). A systematic review on risk factors associated with sepsis in patients admitted to intensive care units. *Australian Critical Care: Official Journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, 32(2), 155–164. <https://doi.org/10.1016/J.AUCC.2018.02.005>
- Finfer, S. R., Vincent, J.-L., Angus, D. C., & Van Der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1208623>
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., & Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *American Journal of*

*Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272.  
[https://doi.org/10.1164/RCCM.201504-0781OC/SUPPL\\_FILE/DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1164/RCCM.201504-0781OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF)

Fowler, A. A., Truwit, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., Dewilde, C., Priday, A., Fisher, B., Thacker, L. R., Natarajan, R., Brophy, D. F., Sculthorpe, R., Nanchal, R., Syed, A., Sturgill, J., Martin, G. S., Sevransky, J., Kashiouris, M., Hamman, S., Egan, K. F., ... Halquist, M. (2019). Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(13), 1261–1270. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.11825>

Garbero, E., Livigni, S., Ferrari, F., Finazzi, S., Langer, M., Malacarne, P., Meca, M. C. C., Mosca, S., Olivieri, C., Pozzato, M., Rossi, C., Tavola, M., Terzitta, M., Viaggi, B., Bertolini, G., Bonato, V., Calamai, I., Fiore, G., Gori, V., ... Zuccaro, F. (2021). High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1303–1311. <https://doi.org/10.1007/S00134-021-06501-3>

Gilcher, R. O., & Smith, J. W. (2009). Apheresis: Principles and Technology of Hemapheresis. In *Rossi's Principles of Transfusion Medicine* (pp. 615–628). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781444303513.ch41>

Gordon, A. C., Mason, A. J., Thirunavukkarasu, N., Perkins, G. D., Cecconi, M., Cepkova, M., Pogson, D. G., Aya, H. D., Anjum, A., Frazier, G. J., Santhakumaran, S., Ashby, D., Brett, S. J., Warwick, J., Griffiths, S., Cross, M., Das, N., Bellingan, G., Beale, R., ... Bassford, C. (2016). Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 316(5), 509–518. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.10485>

Heffner, A. C., Horton, J. M., Marchick, M. R., & Jones, A. E. (2010). Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(6), 814–820. <https://doi.org/10.1086/650580>

Holmes, C. L., Patel, B. M., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2001). Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*, 120(3), 989–1002. <https://doi.org/10.1378/CHEST.120.3.989>

- Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003). The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348(2), 138–150. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA021333>
- Huang, D. T., & Reade, M. C. (2008). Epidemiology of sepsis. *Journal Fur Anaesthesie Und Intensivbehandlung*, 15(1), 148–150. <https://research.monash.edu/en/publications/epidemiology-of-sepsis>
- Hylands, M., Moller, M. H., Asfar, P., Toma, A., Frenette, A. J., Beaudoin, N., Belley-Côté, É., D'Aragon, F., Laake, J. H., Siemieniuk, R. A., Charbonney, E., Lauzier, F., Kwong, J., Rochwerg, B., Vandvik, P. O., Guyatt, G., & Lamontagne, F. (2017). A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthésie*, 64(7), 703–715. <https://doi.org/10.1007/S12630-017-0877-1>
- Jensen, J. U., Hein, L., Lundgren, B., Bestle, M. H., Mohr, T. T., Andersen, M. H., Thornberg, K. J., Løken, J., Steensen, M., Fox, Z., Tousi, H., Søre-Jensen, P., Lauritsen, A. O., Strange, D., Petersen, P. L., Reiter, N., Hestad, S., Thormar, K., Fjeldborg, P., ... Lundgren, J. D. (2011). Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical Care Medicine*, 39(9), 2048–2058. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31821E8791>
- Kaplan, A. A., & Halley, S. E. (1990). Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney International*, 38(1), 160–166. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.181>
- Keith, P. D., Wells, A. H., Hodges, J., Fast, S. H., Adams, A., & Scott, L. K. (2020). The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Critical Care (London, England)*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-020-03241-6>
- Kellum, J. A. (2002). Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Critical Care Medicine*, 30(2), 300–305. <https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00006>
- Kellum, J. A., & Ronco, C. (2023). The role of endotoxin in septic shock. *Critical Care (London, England)*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-023-04690-5>

- Klein Klouwenberg, P. M. C., Cremer, O. L., van Vught, L. A., Ong, D. S. Y., Frencken, J. F., Schultz, M. J., Bonten, M. J., & van der Poll, T. (2015). Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Critical Care (London, England)*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-015-1035-1>
- Knaup, H., Stahl, K., Schmidt, B. M. W., Idowu, T. O., Busch, M., Wiesner, O., Welte, T., Haller, H., Kielstein, J. T., Hoepfer, M. M., & David, S. (2018). Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Critical Care (London, England)*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-018-2220-9>
- Koch, R. (1881). *Zur Untersuchung von pathogenen Organismen* (J. Schwalbe, Ed.). Robert Koch-Institut. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.25646/5071>
- Kuhn, S. O., Meissner, K., Mayes, L. M., & Bartels, K. (2018). Vitamin C in sepsis. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *31*(1), 55–60. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000549>
- Kuklin, V., Sovershaev, M., Bjerner, J., Keith, P., Scott, L. K., Thomas, O. M. T., Szpirt, W., Rock, G., & Stegmayr, B. (2024). Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England)*, *28*(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-023-04795-X>
- Landry, D. W., Levin, H. R., Gallant, E. M., Ashton, R. C., Seo, S., D'Alessandro, D., Oz, M. C., & Oliver, J. A. (1997). Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, *95*(5), 1122–1125. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.5.1122>
- LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M., & Rackow, E. C. (2000). Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical Care Medicine*, *28*(8), 2729–2732. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00007>
- Lee, O. P. E., Kanesan, N., Leow, E. H., Sultana, R., Chor, Y. K., Gan, C. S., & Lee, J. H. (2023). Survival Benefits of Therapeutic Plasma Exchange in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*, *38*(7), 598–611.

[https://doi.org/10.1177/08850666231170775/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_08850666231170775-FIG5.JPEG](https://doi.org/10.1177/08850666231170775/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_08850666231170775-FIG5.JPEG)

- Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Linde-Zwirble, W. T., Marshall, J. C., Bion, J., Schorr, C., Artigas, A., Ramsay, G., Beale, R., Parker, M. M., Gerlach, H., Reinhart, K., Silva, E., Harvey, M., Regan, S., & Angus, D. C. (2010). The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, *36*(2), 222–231. <https://doi.org/10.1007/S00134-009-1738-3/FIGURES/1>
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Medicine*, *44*(6), 925–928. <https://doi.org/10.1007/S00134-018-5085-0>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, *31*(4), 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Evans, D. J. W., Butler, A. R., Alderson, P., Smith, A. F., & Roberts, I. (2018). Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *8*(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.PUB7>
- Li, Y., Guo, J., Yang, H., Li, H., Shen, Y., & Zhang, D. (2021). Comparison of culture-negative and culture-positive sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, *25*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03592-8/FIGURES/8>
- Luo, X., Li, X., Lai, X., Ke, L., Zhou, J., Liu, M., Cao, L., & Fu, L. (2023). Therapeutic plasma exchange in patients with sepsis: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Journal of Clinical Apheresis*, *38*(1), 55–62. <https://doi.org/10.1002/JCA.22027>
- Majno, G. (1991). The Ancient Riddle of  $\tilde{\sigma}\eta\psi\iota\zeta$  (Sepsis). *The Journal of Infectious Diseases*, *163*(5), 937–945. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/163.5.937>

- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA022139>
- Miller-Keane, & O’Toole, M. (2003). Miller-Keane Encyclopedia & Dictionary of Medicine, Nursing & Allied Health, 7th Edition. *Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing and Allied Health*. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/prepubertal>
- Mokrzycki, M. H., & Kaplan, A. A. (1994). Therapeutic plasma exchange: complications and management. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 23(6), 817–827. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80135-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80135-1)
- Peng, F., Chang, W., Xie, J. F., Sun, Q., Qiu, H. B., & Yang, Y. (2019). Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 85, 158–166. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2019.05.034>
- Ramasco, F., Nieves-Alonso, J., García-Villabona, E., Vallejo, C., Kattan, E., & Méndez, R. (2024). Challenges in Septic Shock: From New Hemodynamics to Blood Purification Therapies. *Journal of Personalized Medicine*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/JPM14020176>
- Rhee, C., Dantes, R., Epstein, L., Murphy, D. J., Seymour, C. W., Iwashyna, T. J., Kadri, S. S., Angus, D. C., Danner, R. L., Fiore, A. E., Jernigan, J. A., Martin, G. S., Septimus, E., Warren, D. K., Karcz, A., Chan, C., Menchaca, J. T., Wang, R., Gruber, S., & Klompas, M. (2017). Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*, 318(13), 1241–1249. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.13836>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinhan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International

- Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 2017 43:3, 43(3), 304–377. <https://doi.org/10.1007/S00134-017-4683-6>
- Riedemann, N. C., Guo, R. F., & Ward, P. A. (2003). Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine* 2003 9:5, 9(5), 517–524. <https://doi.org/10.1038/nm0503-517>
- Rimmer, E., Houston, B. L., Kumar, A., Abou-Setta, A. M., Friesen, C., Marshall, J. C., Rock, G., Turgeon, A. F., Cook, D. J., Houston, D. S., & Zarychanski, R. (2014). The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England)*, 18(6). <https://doi.org/10.1186/S13054-014-0699-2>
- Rochwerg, B., Alhazzani, W., Sindi, A., Heels-Ansdell, D., Thabane, L., Fox-Robichaud, A., Mbuagbaw, L., Szczeklik, W., Alshamsi, F., Altayyar, S., Ip, W. C., Li, G., Wang, M., Włodarczyk, A., Zhou, Q., Guyatt, G. H., Cook, D. J., Jaeschke, R., & Annane, D. (2014). Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 161(5), 347–355. <https://doi.org/10.7326/M14-0178>
- Ronco, C., Chawla, L., Husain-Syed, F., & Kellum, J. A. (2023). Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. *Critical Care (London, England)*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-023-04310-2>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Sarode, R. (2024). *Therapeutic Apheresis* (Vol. 2024). Merck Manual. <https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/transfusion-medicine/therapeutic-apheresis>
- Schmidt, J. J., Asper, F., Einecke, G., Eden, G., Hafer, C., & Kielstein, J. T. (2018). Therapeutic plasma exchange in a tertiary care center: 185 patients undergoing 912 treatments - a one-year retrospective analysis. *BMC Nephrology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12882-017-0803-3>

- Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators of Inflammation*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/165974>
- Schwartz, J., Winters, J. L., Padmanabhan, A., Balogun, R. A., Delaney, M., Linenberger, M. L., Szczepiorkowski, Z. M., Williams, M. E., Wu, Y., & Shaz, B. H. (2013). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *Journal of Clinical Apheresis*, 28(3), 145–284. <https://doi.org/10.1002/JCA.21276>
- Sepsis. (n.d.). Retrieved October 10, 2024, from [https://www.who.int/health-topics/sepsis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/sepsis#tab=tab_1)
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762–774. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0288>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0287>
- Stahl, K., Bikker, R., Seeliger, B., Schmidt, J. J., Schenk, H., Schmidt, B. M. W., Welte, T., Haller, H., Hoepfer, M. M., Brand, K., & David, S. (2021). Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(12), 1491–1497. <https://doi.org/10.1177/0885066620965169>
- Stahl, K., Bode, C., & David, S. (2021). [Extracorporeal Strategies in Sepsis Treatment: Role of Therapeutic Plasma Exchange]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 56(2), 101–110. <https://doi.org/10.1055/A-1105-0572>

- Stahl, K., Bode, C., & David, S. (2024). Plasma exchange in sepsis. *Nephrologie (Germany)*, 19(6), 342–346. <https://doi.org/10.1007/S11560-024-00797-0/FIGURES/1>
- Stahl, K., Hillebrand, U. C., Kiyan, Y., Seeliger, B., Schmidt, J. J., Schenk, H., Pape, T., Schmidt, B. M. W., Welte, T., Hoepfer, M. M., Sauer, A., Wygrecka, M., Bode, C., Wedemeyer, H., Haller, H., & David, S. (2021). Effects of therapeutic plasma exchange on the endothelial glycocalyx in septic shock. *Intensive Care Medicine Experimental*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S40635-021-00417-4>
- Stahl, K., Lehner, G. F., Wendel-Garcia, P. D., Seeliger, B., Pape, T., Schmidt, B. M. W., Schenk, H., Schmitt, J., Sauer, A., Wild, L., Peukert, K., Putensen, C., Bode, C., Joannidis, M., & David, S. (2024). Effect of therapeutic plasma exchange on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in septic shock. *Critical Care*, 28(1), 351. <https://doi.org/10.1186/S13054-024-05142-4>
- Stahl, K., Nusschag, C., Wendel-Garcia, P. D., Weigand, M. A., Bode, C., Seeliger, B., Pape, T., Schmidt, B. M. W., Schmidt, J., Schenk, H., Putensen, C., Sauer, A., Wild, L., Peukert, K., Reiser, J., & David, S. (2025). Circulating soluble urokinase plasminogen receptor is reduced by - and predicts early treatment response to therapeutic plasma exchange in septic shock. *Journal of Critical Care*, 85. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2024.154927>
- Stahl, K., Schmidt, J. J., Seeliger, B., Schmidt, B. M. W., Welte, T., Haller, H., Hoepfer, M. M., Budde, U., Bode, C., & David, S. (2020). Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Critical Care (London, England)*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-020-2799-5>
- Stahl, K., Wand, P., Seeliger, B., Wendel-Garcia, P. D., Schmidt, J. J., Schmidt, B. M. W., Sauer, A., Lehmann, F., Budde, U., Busch, M., Wiesner, O., Welte, T., Haller, H., Wedemeyer, H., Putensen, C., Hoepfer, M. M., Bode, C., & David, S. (2022). Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial. *Critical Care (London, England)*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-022-04003-2>
- Supady, A., Weber, E., Rieder, M., Lothar, A., Niklaus, T., Zahn, T., Frech, F., Müller, S., Kuhl, M., Benk, C., Maier, S., Trummer, G., Flügler, A., Krüger, K., Sekandarzad, A., Stachon, P., Zotzmann, V., Bode, C., Biever, P. M., ... Duerschmied, D. (2021).

- Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(7), 755–762. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00177-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00177-6)
- Thompson, K. J., Finfer, S. R., Woodward, M., Leong, R. N. F., & Liu, B. (2022). Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: A prospective cohort study. *The Journal of Infection*, 84(6), 770–776. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2022.04.035>
- Tidswell, R., Parker, T., Brealey, D., & Singer, M. (2020). Sepsis - the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *The Journal of Infection*, 81(6), e31–e32. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.10.010>
- Van Der Poll, T., Van De Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology* 2017 17:7, 17(7), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>
- Venkataraman, R., Subramanian, S., & Kellum, J. A. (2003). Clinical review: Extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Critical Care*, 7(2), 139. <https://doi.org/10.1186/CC1889>
- Via, L. La, Sangiorgio, G., Stefani, S., Marino, A., Nunnari, G., Cocuzza, S., Mantia, I. La, Cacopardo, B., Stracquadanio, S., Spampinato, S., Lavalle, S., & Maniaci, A. (2024). The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia* 2024, Vol. 5, Pages 456-478, 5(3), 456–478. <https://doi.org/10.3390/EPIDEMIOLOGIA5030032>
- Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 13(5), 426–435. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
- Wendel Garcia, P. D., Hilty, M. P., Held, U., Kleinert, E. M., & Maggiorini, M. (2021). Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1334–1336. <https://doi.org/10.1007/S00134-021-06512-0>
- Weng, J., Chen, M., Fang, D., Liu, D., Guo, R., & Yang, S. (2021). Therapeutic Plasma Exchange Protects Patients with Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation by Improving Endothelial Function. *Clinical and Applied*

[https://doi.org/10.1177/10760296211053313/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_10760296211053313-FIG7.JPEG](https://doi.org/10.1177/10760296211053313/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_10760296211053313-FIG7.JPEG)

Yan, D., Yao, R., Xie, X., Fu, X., Pei, S., Wang, Y., Xu, D., & Li, N. (2024). THE THERAPEUTIC EFFICACY OF PLASMAPHERESIS FOR SEPSIS WITH MULTIPLE ORGAN FAILURE: A PROPENSITY SCORE-MATCHED ANALYSIS BASED ON THE MIMIC-IV DATABASE. *Shock (Augusta, Ga.)*, 61(5), 685–694. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002254>

Zhang, P., Yang, Y., Lv, R., Zhang, Y., Xie, W., & Chen, J. (2012). Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(3), 967–973. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFR486>