



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Prof. Dr. BAŞAR CANDER

Anabilim Dalı Başkanı

SEPSİSTE PRESEPSİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN

APACHE II VE SOFA SKORLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan BABADOSTU

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Başar CANDER

Tez danışmanı

2016

KONYA

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

Prof. Dr. BAŞAR CANDER
Anabilim Dalı Başkanı

SEPSİSTE PRESEPSİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN
APACHE II VE SOFA SKORLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan BABADOSTU

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Başar CANDER
Tez danışmanı

2016

KONYA

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

Meram Tıp Fakültesi

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Öğrencinin

Adı Soyadı: HASAN BABADOSTU

Numarası:

Ana Bilim / Bilim Dalı: ACİL TIP ANA BİLİM DALI

Programı Tezli Yüksek Lisans Doktora: UZMANLIK TEZİ

Tezin Adı: SEPSİSTE PRESEPSİNİN TANISAL VE PROGNOTİK DEĞERİNİN APACHEII
VE SOFA SKORLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Bu tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm.

Öğrencinin imzası

(İmza)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Başar CANDER‘ e, vakaların seçimi ve hasta gruplarının oluşturulması ve çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Yard.Doç.Dr.Fatma Hümeıra Yerlikaya ile manevi desteklerini daima hissettiğim asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Başar CANDER olmak üzere anabilim dalında görev yapan tüm öğretim üyelerine ve Acil Servis çalışanlarına, ayrıca asistanlık hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda olduğunu hissettiğim; tez çalışırken ve yazarken desteğini hiç esirgemeyen eşim Dr.Mümüne BABADOSTU‘na ve varlığı ile bana mutluluk veren oğlum Ahmet Eymen‘e teşekkürü borç bilirim.

Dr.Hasan BABADOSTU

ÖZET

Sepsis ‘enfeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ‘olarak tanımlandı.Özellikle yaşlılarda, immün sistemi baskılanmış olanlarda ve kritik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerinde ölümün en sık karşılaşılan nedenlerinden biri sepsistir.

Sepsis süregen bir sendromdur, daha ileri evreleri ciddi sepsis ve septik şoktur. Septik şoka ilerledikçe sepsisin mortalitesi de artmaktadır. Yani ciddi sepsisin mortalitesi sepsisten daha yüksektir, septik şokun mortalitesi de ciddi sepsisten daha yüksektir. Bu nedenle sepsiste erken tanı ve tedavi son derece önemlidir.

Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda da sepsisin ilerlemesi ile gelişen ciddi sepsis ve septik şok önemli bir ölüm nedenidir. Septik şokta mortalite oldukça yüksektir ve yaklaşık %60’ a ulaşmaktadır. Sepsiste erken tanı ve tedavi, sağ kalım ve sonucu belirleyen en önemli etkenlerdir. Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) olarak tanımlanır. Bununla beraber, SIRS’ na yol açan enfeksiyöz olayları, enfeksiyöz olmayan olaylardan ayırmada kullanılan altın standart bir yöntem hala mevcut değildir. Sepsis tanısında geleneksel olarak kullanılan klinik belirti ve bulgular (ateş, hipotermi, taşikardi, takipne) ile lökositoz veya lökopeni, eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi laboratuvar bulgularının hiçbirisi de sadece sepsise özgü değildir. Bu yüzden sepsisin tanınması ve ölüm riski yüksek olan hastaların erken belirlenmesinde kullanılabilecek biyomarkere gereksinim vardır ve son yıllarda sepsisin erken tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyomarkerlar yoğun olarak araştırılmaktadır (9). Bir biyomarkerlar prognostik değere sahip olabilmesi için bazı özellikler taşıması gerekmektedir. Biyomarker kolayca ölçülebilir ve ulaşılabilir olmalı, hastalığın erken evresinde prognoz hakkında bilgi vermeli ve böylece klinisyene müdahale fırsatı sağlamalıdır.

APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik hastalık durumudur.

Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi- 1996 (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score): Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi’ olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi solunum, kardiyovasküler,

santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer. Altı organ sistemi 0-4 arasında puanlanır. Skor son 24 saat içinde en kötü değere göre verilir. Ölçülemeyen değer varsa en yakın ölçüme göre puan verilir. Toplam skor en fazla 24 olur. Kardiyovasküler sistemdeki yetersizlik adrenerejik ajan gereksinimine ve doza göre puanlanmıştır. SOFA skoru 3 puan olduğunda sistem için organ yetersizliği olarak tanımlanır.

C-reaktif protein hepatositler tarafından sentezlenir. Enfeksiyona veya doku enflamasyonuna cevap olarak CRP üretimi özellikle IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından uyarılır. Sağlıklı bireylerde kandaki seviyesi 10 mg/L' den azdır, bununla beraber hastalık durumunda bu seviye ilk 6-8 saatte artar ve yaklaşık 48 saat sonra tepe noktası olan 350-400 mg/L' ye ulaşır. CRP klasik kompleman yolunu aktive eder ve fagositik hücrelerin fonksiyonunu düzenler. CRP'nin in vivo olarak tam fonksiyonu bilinmemesine rağmen bu özellikleri infeksiyon ajanlarının ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda rol aldığını düşündürmektedir.

Kan laktat seviyesi septik şok sırasında yetersiz perfüzyonun veya anaerobik metabolizmanın en iyi göstergelerinden biridir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması sonucu laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi de laktat düzeylerini yükseltmektedir. Laktat düzeyinin >1 mmol/L olması hiperlaktatemi olarak değerlendirilir. Laktat düzeyi prognozla yakından ilişkilidir.

Presepsin CD 14 ün N terminal ucunda bulunan lipopolisakkarid ve lipopolisakkarid bağlı protein için reseptör görevi gören 13 – kDa ağırlığında bir proteindir. Presepsin özellikle sepsisli hastaların kanında yüksek olan bir protein olarak tanımlandı. Presepsinin üretim mekanizmalarından biri bakteriyel fagositozla ilişkilidir. Presepsin sekresyonu granülositlerin lizozomal enzimleri ile CD 14 membranının bölünmesi ile ortaya çıkar. Presepsin seviyelerin ölçümü sepsisin tanısı, şiddeti ve klinik yanıtı izlemede yararlıdır.

Mix venöz kan gazı; Dokuların oksijen tüketiminin göstergesidir. Numune pulmoner arter proksimal porttan alınır. Pulmoner kateterizasyonu gerektirir. Normal değeri SvO₂ = %75. Sepsiste mix venöz O₂ saturasyonu artar.

Anahtar Kelimeler:Presepsin,Sepsis,Sırs,Laktat,Mix Venöz O₂ Saturasyonu

SUMMARY

The diagnostic value of presepsin in sepsis and The prognostic value of the comparison with SOFA ,APACHI II scores

Abstract

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Especially in the elderly, the immune system is an important cause of morbidity and mortality in critically patients and immun system is suppressed. One of the most common causes of death in intensive care units outside the coronary intensive care units is sepsis.

Sepsis syndrome is a chronic, severe sepsis and septic shock are more advanced stage. Sepsis progresses to septic shock mortality is increasing. So severe sepsis mortality is higher than sepsis, septic shock mortality is higher than severe sepsis. Therefore, early diagnosis and treatment is extremely important in sepsis.

Developing severe sepsis and septic shock in patients with progression of sepsis in the intensive care unit monitoring is an important cause of death.. In septic shock, mortality is very high, and about % 60 reach. Early diagnosis and treatment of sepsis, survival and result determines are the most important factors. Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) triggered by infection is defined. However, SIRS causing infectious events is no gold standard method used in the separation of non-infectious events . Clinical signs and symptoms that are traditionally used in the diagnosis of sepsis (fever, hypothermia, tachycardia, tachypnea) and leukocytosis or leukopenia, erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein (CRP), none of the laboratory findings are not spesific to sepsis only. So the recognition of sepsis and identify patients at high risk of death, the biomarkers are needed . In recent years, sepsis biomarkers to be used in early diagnosis and treatment are extensively studied. Some features are required to carry in order to have a prognostic value of biomarkers. Biomarkers are measurable easily and should be accessible easily, should provide information about prognosis in early-stage disease and thus should provide the clinician with the opportunity to intervene.

APACHE II score uses to determinate that's the mortality and intensity of the disease for calculation of APACHE II score how to total up this three parameters which are acute physiological score ,age of patient and chronic diseases of patient.

European society of intensive care medicine has declared in 1996 that is the sepsis related organ failure assessment (SOFA) but they didn't give clear knowledge about the assessment of nonseptic organ dysfunction so, changed the name to consecutive organ failure assessment.

We give point between 0 – 4 for each organ's system CNS, renal, coagulation, liver and respiratory system and another special point that to give the score the worst situation of patient in last 24 hours. Maximum total score is 24. If unclear assessment is present, then give the closed score giving 3 score in SOFA for organ failure of any system. Scoring of cardiovascular system failure depend on adrenergic drug's demand and dose.

C-reactive protein synthesis by hepatocytes and stimulated by tissue infection specially IL - 6, IL- 1 and TNF (cytokines like substance). Normal level of CRP in healthy persons that is lower than 10 mg/l in blood. But CRP increases with disease in first 6 – 8 hours and then reach to peak point after 48 hours that is 350 – 400 mg/L in the blood.

CRP activates classic complement way and regulate the phagocytes function. Because of this function of CRP helps opsonisation infection agent and damaged endothelial cell. But unknown the exactly mechanism of CRP in vivo.

Blood lactate level is so important parameter for insufficient perfusion or anaerobic metabolism in septic shock. In addition that disorder perfusion of liver cause to decrease of lactate metabolism of liver. By this way also cause to increasing of blood lactate level. Hyperlactatemia: lactate level of blood $>10\text{ mmol/L}$ that effect to prognosis.

Procalcitonin is present in N terminal end of CD14 and protein structure receptor for that lipopolysaccharide and the protein which including lipopolysaccharide. Procalcitonin's molecular weight is 13-kDa. Procalcitonin increases in sepsis patients by bacterial phagocytosis granulocytes lysosomal enzymes and CD14 membrane's divide. Procalcitonin's level is important for disease's diagnosis, intensity and clinical response.

Mixed venous blood gas shows to O_2 spending of the tissues for sample using pulmonary artery's proximal port with pulmonary catheterisation. Normal range of SvO_2 : 75% mixed venous O_2 saturation increases in sepsis.

Keywords: Procalcitonin, Sepsis, Signs, Lactate, Mixed Venous O_2 Saturation

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	6
SUMMARY	8
1.GİRİŞ VE AMAÇ	17
2. GENEL BİLGİLER.....	20
2.1. SEPSİS	20
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	22
2.1.2. PATOFİZYOLOJİ.....	22
2.2. KLİNİK	25
2.3. TANI	28
2.3.1 C-REAKTİF PROTEİN	30
2.3.2 LAKTİK ASİDOZ	31
2.4. TEDAVİ	33
2.4.1. İlk Resusitasyon ve Enfeksiyon Sorunları.....	33
2.4.2. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ.....	35
2.4.3. KAYNAK KONTROLÜ.....	39
2.4.4. SIVI TEDAVİSİ.....	39
2.4.5. VAZOPRESSÖRLER	41
2.4.6. KORTİKOSTEROİDLER.....	42
2.4.7. KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU	43
2.4.8. GLUKOZ KONTROLÜ.....	44
2.4.9. BİKARBONAT TEDAVİSİ	45
2.4.10. DERİN VEN TROMBOZU PROFİLAKSİSİ	45
2.4.11 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ	46
2.4.12 BESLENME	47
2.4.13 SEDASYON.....	48
2.4.14. ÜLSER PROFİLAKSİSİ.....	48
2.4.15 MEKANİK VENTİLASYON	49
2.4.16.Ağır Sepsiste Diğer Destekleyici Tedaviler	51
2.5. SKORLAMA SİSTEMLERİ	52
2.5.1. APACHE II SKORU.....	52
2.5.2. SOFA SKORU	55
2.5.3 QUICK SOFA SKORU.....	56
3. BİYOMARKERLAR	57

3.1. CRP	57
3.2. PRESEPSİN	57
3.3. LAKTAT	57
3.4. MİX VENÖZ O ₂ SATURASYONU	57
4. MATERYAL VE METOD	58
4.1. OLGU SEÇİMİ	58
4.2. MATERYALLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI	58
4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	59
4.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ	60
5. BULGULAR	61
6. TARTIŞMA	79
7. SONUÇ	85
8. KAYNAKLAR	87

KISALTMALAR

ACTH: Adrenakortikotropin Hormonu

ALI :Akut Lung İnjury

ALP:Alkalen Fosfataz

ARDS :Akut Respiratuar Distres Sendromu

ATP:Adenozin Trifosfat

AVP:Arginin Vazopressin

BOS :Beyin omurilik sıvısı

cGMP: Cyclic Guanozin Monofosfat

CMV:Citomegalovirus

CRP:C-Reaktif Protein

CVP:Santral Venöz Basınç

DİK:Disseminated İntravascular Koagülasyon

DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DNA:Deoksiribonükleik Asit

DVT:Derin Ven Trombozu

EHYT:Erken Hedefe Yönelik Tedavi

ESICM: European Society of İntensive Care Medicine

ES:Eritrosit Süspansiyonu

ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GİS:Gastrointestinal Sistem

GKS: Glaskov Koma Skalası

HES:Hidroksi Etil Nişasta

HGB: Hemoglobin

HPA: Hipotalamo-pitüiter-adrenal

IL:İnterlökin

ISICEM: İnternational Symposium on İntensive Care and Emergengy medicine

İV:İntravenöz

İVİG:İntravenöz İmmunglobulin

IRAK: İnterlökin 1 receptor associiated kinase

İNOS:İnducible Nitric Oxide Synthase

LPS:Lipopolisakkarid

MODS: Multi Organ Disfonksiyon Sendromu

MyD:Myeloid Differentiation Protein

MV:Mekanik Ventilator

NFkB:Nükleer Transkripsiyon Faktörü Nuclear Factor KappaB

NK:Naturel Killer

NMB: Nöromuskuler Blokerler

NO:Nitrit Oxide

NOD: Nucleotid Oligomerization Domain

OAB: Ortalama Kan Basıncı

PCR:Polymerase Chain Reaction

PCT:Prokalsitonin

PEEP : Pozitif End Ekspiratuar Basıncı

PPI:Proton Pompa İnhibitörleri

PPD:Pozitif Prediktif Değer

r:Korelasyon Katsayısı

rhAPC : Rekombinant Human Aktive Protein C

RNA : Ribonükleik asit

Scvo2: Santral Venöz Oksijen Saturasyonu

SIRS: Systemic İnflammatory Response Syndrome

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SOAP:Sepsis Occurence in Acutely III Patients

SOFA:Sepsis Relited Organ Failure

SVo2:Mix Venöz Oksijen Saturasyonu

SVVH :Sürekli Venövenöz Hemodiyafiltrasyon

TDP: Taze Donmuş Plazma

TLR: Toll-Like Receptor

TNF- α :Tümör Nekroz Faktör- α

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

TRAF: TümörNecrosis Factor Receptor Assosiated Factor

TV: Tidal Volüm

UFH: Unfraksiyone Heparin

USG: Ultrasonografi

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

X2 : Ki-Kare Test

TABLolar

Tablo 1	1991 Sepsis Uzlaşma Toplantısı	20
Tablo 2	2016 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüs Tanımlamaları	21
Tablo 3	Sepsise Benzer Klinik Tablo Olusturan Nonenfeksiyöz Durumlar (64).	27
Tablo 4	Grade Sistemi.....	35
Tablo 5	İlk Resüsitasyon ve Enfeksiyon Sonuçları.....	35
Tablo 6	2012 Sepsis Klavuzu.....	38
Tablo 7	2012 Sepsis Klavuzu.....	40
Tablo 8	2012 Sepsis Klavuzu.....	42
Tablo 9	2012 Sepsis Klavuzu.....	43
Tablo 10	2012 Sepsis Klavuzu.....	45
Tablo 11	2012 Sepsis Klavuzu.....	45
Tablo 12	2012 Sepsis Klavuzu.....	46
Tablo 13	2012 Sepsis Klavuzu.....	46
Tablo 14	2012 Sepsis Klavuzu.....	47
Tablo 15	2012 Sepsis Klavuzu.....	48
Tablo 16	2012 Sepsis Klavuzu.....	49
Tablo 17	2012 Sepsis Klavuzu: Mekanik Ventilasyon	50
Tablo 18	2012 Sepsis Klavuzu.....	51
Tablo 19	Total Akut Fizyolojik Skor	53
Tablo 20	Apache II Yaş Skoru	54
Tablo 21	Glaskow Koma Skalası	54
Tablo 22	SOFA Skoru.....	55
Tablo 23	2016 Sepsis Klavuzu: Basitleştirilmiş Yeni Kriterler– qSOFA-quick SOFA	56
Tablo 24	Çalışma Gruplarının Demografik Oranları	63
Tablo 25	Çalışmaya Alınan Vakaların Sepsis Derecelerine Göre Demografik Oranları.....	64
Tablo 26	Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Biyomarkerların Tanımlayıcı Ölçüleri.....	66
Tablo 27	Sepsis Derecelerine Göre Biyomarkerların Tanımlayıcı Ölçüleri	69
Tablo 28	Vaka Grubunda Skorlamalar ve Biyomarkerlar Arasındaki Spearman’sRho Değerleri	74
Tablo 29	Kontrol Grubunda Skorlamalar ve Biyomarkerlar Arasındaki Spearman’sRho Değerleri.....	74
Tablo 30	Cinsiyetlere Göre Biyomarker ve Skorlama Ölçümleri.....	75

Tablo 31 Vaka Grubunda Ek Hastalık Durumuna Göre Ölçümlerin Ortalamaları.....	76
Tablo 32 Vaka Grubunda Mortalite Durumuna Göre Ölçümlerin Değerleri.....	77

ŞEKİLLER

Şekil 1 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları oranları	61
Şekil 2 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları.....	62
Şekil 3 Vakaların sepsis dereceleri.....	62
Şekil 4 Mortalite durumuna göre sepsis dereceleri	65
Şekil 5 Vaka ve kontrol gruplarına göre presepsin ortalamaları	66
Şekil 6 Vaka ve kontrol gruplarına göre CRP ortalamaları	67
Şekil 7 Vaka ve kontrol gruplarına göre laktat ortalamaları	67
Şekil 8 Vaka ve kontrol gruplarına göre APACHE ortalamaları	68
Şekil 9 Vaka ve kontrol gruplarına göre SOFA ortalamaları.....	68
Şekil 10 Sepsis derecelerine göre presepsin ortalamaları	69
Şekil 11 Sepsis derecelerine göre laktat ortalamaları.....	70
Şekil 12 Sepsis derecelerine göre SOFA skoru ortalamaları	70
Şekil 13 Sepsis derecelerine göre APACHE II skoru ortalamaları	71
Şekil 14 Presepsin için ROC analizi eğrisi.....	73
Şekil 15 Ek hastalık durumuna göre laktat düzeyleri.....	76
Şekil 16 Mortalite gruplarına göre laktat düzeyi.....	78
Şekil 17 Mortalite gruplarına göre SOFA skorları.....	78

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis ‘infeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ‘olarak tanımlandı (1,2).Özellikle yaşlılarda, immünsüpresif olanlarda ve kritik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,3-5). Koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerinde ölümün en sık karşılaşılan sebeblerinden biri sepsistir (4,6).

Sepsis süregen bir sendromdur, daha ileri evreleri ciddi sepsis ve septik şoktur. Septik şoka gittikçe sepsisin mortalitesi de artmaktadır. Yani ciddi sepsisin mortalitesi sepsisten daha yüksektir, septik şokun mortalitesi de ciddi sepsisten daha yüksektir. Bu nedenle sepsiste erken tanı ve tedavi son derece önemlidir (7).

Son yıllarda yoğun bakım teknolojisi ile antibiyotik tedavisindeki gelişmeler ve sendromun patofizyolojisi hakkında bilgilerimizdeki artışlara rağmen sepsisin insidansı giderek artmaktadır. Sepsisin insidansındaki bu artışın, sepsisin etyolojik nedenlerinin artmasından, hastaların demografik özelliklerinin değişmesinden, enfeksiyonların tedavisinde daha potent ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasından, immunsüpresan ajanların ve invaziv tedavi yöntemlerinin daha fazla kullanılmasından kaynaklanmış olabilir (3, 4).

Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda da sepsisin ilerlemesi ile gelişen ciddi sepsis ve septik şok önemli bir ölüm nedenidir. Septik şokta mortalite oldukça yüksektir ve yaklaşık %60‘ a ulaşmaktadır (8). Sepsiste erken tanı ve tedavi, sağ kalım ve sonucu belirleyen en önemli etkindir. Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) olarak tanımlanır. Bununla beraber, SIRS‘ na yol açan enfeksiyöz olayları, enfeksiyöz olmayan olaylardan ayırmada kullanılan altın standart bir yöntem hala mevcut değildir. Sepsis tanısında geleneksel olarak kullanılan klinik belirti ve bulgular (ateş, hipotermi, taşikardi, takipne) ile lökositoz veya lökopeni, eritrosit sedimantasyon hızı veya C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi laboratuvar bulgularının hiçbirisi de sadece sepsise özgü değildir. Bu yüzden sepsisin tanınması ve ölüm riski yüksek olan hastaların erken belirlenmesinde kullanılabilecek biyomarkarlara gereksinim vardır ve son yıllarda sepsisin erken tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyomarkerlar yoğun olarak araştırılmaktadır (9). Bir biyomarkerlar prognostik değere sahip olabilmesi için bazı özellikler taşıması gerekmektedir. Biyomarker kolayca ölçülebilir ve ulaşılabilir olmalı, hastalığın erken evresinde prognoz hakkında bilgi vermeli ve böylece klinisyene müdahale fırsatı sağlamalıdır (10).

Sepsis patogeneğinde incelenmesi gereken ilk iki molekül Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- ) ve interlökin 1(IL-1)' dir (14). Bu biyomarkerlar; lökosit adhezyonu, lokal inflamasyon, nötrofil akvivasyonu, ateş gelişimi, eritropoezin baskılanması, ya  asidi sentezinde azalma ve albümin sentezinde azalma ile ilişkilidir. Bu sitokinlerin ciddi sepsis ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda hastalarda dolaşımdaki TNF-  düzeyi ile hasta sa  kalımı arasında bir korelasyon saptanmıştır (15,16). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda IL-1 ve TNF-  gibi inflamatuvar medyatörlerin Arginin Vazopressin (AVP) salınımını uyardığı gösterilmiştir (17).

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile kar ıla tı ında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks uyarılır ve bunun sonucunda adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılır. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve Angiotensin II tarafından düzenlenir ve serum AVP seviyesi endojen stres seviyesini gösterir (18).

Sepsisin tanı ve prognozunda biyokimyasal marker olarak altın standart bir yöntem yoktur. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıkta hızlı tanı koyarak erken tedaviye ba lamak önemlidir. Biz bu çalışmamızda sepsis tanısında ve prognoz tahmininde kullanılan crp, laktat, mix venöz oksijen saturasyonunu ve presepsini bu özellikleri açısından kar ıla tırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

Son zamanlarda sepsis terminolojisinin basitleştirilmesi ve standardizasyonu için çalışmalar yürütülmektedir. 1991' de yapılan Sepsis Uzlaşma Toplantısında kararlar alınmıştır. Terminolojinin standardize edilmesi hem klinisyenler hem de sepsis araştırmacıları arasında kavram karmaşasının önüne geçmek için gereklidir. Sepsis tanımının standardize edilmesi tanı ve tedavi protokollerinin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için faydalıdır. Bu toplantıda belirlenen tanımlamalar sepsisin tanı ve tedavisinde gelecekteki araştırmalar için klavuz olacağı düşünülmektedir (23).

Sepsis, daha önce steril olan dokularda bulunan mikroorganizmaya sistemik konak yanıtıdır. Sepsis ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir ve enfeksiyonun primer kaynağından uzakta son organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Sepsis tanısının konulabilmesi için hastada SIRS' nun en az iki kriterinin karşılanmış olması ve şüphelenilen veya kanıtlanmış enfeksiyon kaynağı olması gerekmektedir (23).

Sistemik enflamatuvar yanıt çok sayıda klinik durumda görülebilir. SIRS özgül olmayan uyarana karşı sistemik yanıtıdır. Enfeksiyöz nedenlerin dışında bazı nonenfeksiyöz patolojiler de (pankreatit, iske mi, multiple travma ve doku hasarı, hemorajik şok, cerrahi, masif transfüzyon, immünite ile ilişkili organ hasarı, TNF ve diğer sitokinlerin dışarıdan uygulanması) SIRS' a neden olabilir. SIRS' nun sık görülen komplikasyonları Akut akciğer hasarı, şok, böbrek yetmezliği, Multi Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)' nu da içeren organ sistemlerinde görülen fonksiyon bozukluğudur. 1991' de yapılan uzlaşma toplantısında belirlenen tanımlar Tablo A ve Tablo B de gösterilmiştir (23).). Bu tanımlamalar 2016 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Toplantısında güncellendi.

Tablo 1 1991 Sepsis Uzlaşma Toplantısı

Ateş >38 ya da <36
Kalp Hızı >90 vuru/dakika
Solunum Sayısı >20/dakika veya PCO ₂ <32 mmHg
Lökosit Sayısı>12 000/mm ³ veya < 4000/mm ³ veya lökosit sayısı normal olmasına karşın >%10 immatür formlar (bant formu)
Akut mental durum değişikliği,hiperglisemi,diyabet olmayan hasta

Tablo 2 2016 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüs Tanımlamaları (23)

Enfeksiyon: Mikroorganizma varlığında ve/veya steril olan dokuların mikroorganizmalar tarafından invaze edildiğinde ortaya çıkan inflamatuvar cevaptır.
Sistemik Enflamatuvar Yanıt(SIRS): Bazı süreçlere enflamatuvar yanıt. Bu tanım 2016 sepsis klavuzunda terk edildi.
Bakteriyemi: Kanda canlı bakterilerin bulunmasıdır.
Sepsis: ‘İnfeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu’ olarak tanımlandı.
Organ disfonksiyonu : enfeksiyonu izleyen dönemde toplam SOFA skorunda akut olarak ≥ 2 puanlık değişikliktir. Önceden organ disfonksiyonu olup olmadığı bilinmeyen hastalarda bazal SOFA skoru 0 alınabilir. SOFA skoru ≥ 2 ise hastanedeki mortalite oranı % 10 dan daha fazladır. Vücudun enfeksiyon yanıtı kendi doku ve organlarına zarar verdiğinde sepsis yaşamı tehdit eden bir hal alır. İnfeksiyondan şüphelenen hastalar örneğin uzun süre YBÜ yatan veya hastanede ölen hastalarda yatak başı bakılan hızlı sofa ile derhal tanınabilir.
Quick SOFA : Mental durum değişikliği, sistolik kan basıncı ≤ 100 mmhg ve solunum sayısı ≥ 22 /dk . İki veya daha fazla kriter pozitif olarak kabul edilir.
Ciddi sepsis: Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis. Hipoperfüzyon ve perfüzyon anomalileri laktik asidozu, oligüriyi veya mental durumda akut değişikliği içerebilir ama bunlarla sınırlandırılmaz.Bu tanım 2016 sepsis klavuzunda terk edildi.
Septik şok: Hipovolemi yokluğunda laktat düzeyinin 2 mmol/L ($> 18 \text{ mg/dl}$) ve ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg de devam ettirmek için vasopressör gerektiren hastalar.Bu kriterler hastanedeki mortaliteyi % 40 ın üzerine çıkarıyor. Septik şok sepsisin alt kümesi olarak adlandırılır. Altında dolaşım ve hücrel metabolizma anormallikleri vardır. Septik şok daha yaygın bir hastalığı yansıtır ve sepsisten daha ölümcüldür.
Septik şokta hipotansiyon: Sistolik arter basıncının 90 mmHg ‘nın altına düşmesidir veya diğer sebeplerin yokluğunda (ör; kardiyojenik şok) sistolik arter basıncının başlangıç değerlerine kıyasla 40 mmHg veya daha fazla azalmasıdır.
Multi Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalarda dışarıdan müdahale edilmeksizin hemostazın devam ettirilemediği organ fonksiyon bozukluğuna verilen addır.

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Son 100 yılda sepsis epidemiyolojisinde birçok değişiklik olmuştur. Bununla beraber tanımlamaların değişmesi, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine rağmen sonuç aşağı yukarı bellidir. Bugünkü bilgiler Birleşik Devletlerde yılda 750.000 sepsis vakasının görüldüğünü ve yaklaşık mortalite hızının %29 olduğunu göstermektedir (24). Avrupa'da yapılan Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) çalışmasında yoğun bakım hastalarında sepsis görülme sıklığının %35'in üzerinde olduğu ve mortalitenin de %27 olduğu bildirilmiştir (25).

Dünyadaki tüm hastanelerde sepsisin görülme sıklığı artmaktadır. Birleşik Devletlerde ciddi sepsis sıklığını 1979'da 100.000 kişi içerisinde 83 kişide görülürken, 2000 yılında görülme sıklığının 100.000 kişide 240'a çıktığı gösterilmiştir (26). Sepsise neden olan enfeksiyon kaynağı zamanla değişmiştir. 1990 yılından önce karın primer kaynakken son yıllarda akciğerler en sık enfeksiyon kaynağı olmaya başlamıştır (27). Son çalışmalar pnömoninin (~%40) sepsis ile en fazla ilişkili enfeksiyon olduğunu göstermiştir. Pnömoniye intraabdominal enfeksiyon (%20), kateter enfeksiyonu ve primer bakteremi (%15) ve idrar yolu enfeksiyonu (%10) takip etmektedir (24, 28, 29).

Ciddi sepsis ve septik şokun mikrobiyolojisi de zamanla değişmiştir. Geçmişte gram negatif organizmalar sıklıkla etken iken günümüzde gram pozitif ve gram negatif organizmaların oranı birbirine yaklaşmıştır (27). Ayrıca fungal ve parazitik enfeksiyonlar da sepsise neden olabilirler. Hastaların üçte birinde ise hiçbir enfeksiyon ajanı bulunamaz (30).

2.1.2. PATOFİZYOLOJİ

Sepsis mikroorganizma ile konağın immün, enflamatuar ve koagülasyon cevaplarının etkileşiminin sonucudur (31,32). Konak cevapları ve enfekte eden organizmanın özellikleri (örneğin süperantijenlerin ve diğer virülans faktörlerinin varlığı, opzonizasyon, fagositoza direnç ve antibiyotik direnci) sepsis gelişimini ve sepsisin sonucunu etkiler (31-34). Sepsiste organ disfonksiyonu primer olarak enfeksiyona konağın cevapları uygun olmadığında gelişir (31). Sepsisin patojene karşı konağın enflamatuar cevabının aşırı olması veya kompensatuar antienflamatuar cevabının yetersiz olması sonucu geliştiği öne sürülmektedir (31,32,34).

Konağın cevapları doğal ve kazanılmış immün sistem cevapları olarak sınıflandırılabilir (31,32). Doğal immünite, antijene özgü T ve B hücre yanıtlarını içeren adaptif immün yanıt başlamadan önce patojen ile karşılaşıldığında hemen aktive olarak mikroorganizmaların çoğalma

ve yayılmasını önlemeye çalışır (32,33). Doğal bağışıklık sistemi; monositler, makrofajlar, nötrofiller, dentritik hücreler, natürel killer hücreler, kompleman, akut faz proteinleri ve sitokinlerden oluşur (31-33).

Sepsiste incelenmesi gereken ilk iki molekül TNF- α ve IL-1' dir (14). Bu iki molekül lökosit adhezyonu, lokal inflamasyon, nötrofil aktivasyonu, ateş gelişimi, eritropoezin baskılanması ile yağ asidi ve albümin sentezinde azalma ile ilişkilidir. Bu sitokinlerin ciddi sepsis ile ilişkili olduğu bazı çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hastalarda dolaşımdaki TNF- α düzeyi ile hasta sağ kalımı arasında bir korelasyon saptanmıştır (15,16). IL-1 veya TNF- α ' nın hayvanlara enjeksiyonu sonrası gelişen ciddi sepsis ve organ disfonksiyonunun tüm hemodinamik bulguları enjekte edilen hayvanlarda gözlenmesiyle sitokinlerin önemi ispatlanmıştır. Ayrıca TNF- α ve IL-1'in etkisinin ciddi enfeksiyonda bloke edilmesi ile komplikasyonlar önlenmiş ve daha iyi sonuçlar alınmıştır (35).

İmmun sistem virüs, bakteri, mantar ve protozoa gibi organizmaların hepsinin olmasa da birçoğunun moleküler özelliklerini tanıyabilirler. Bu moleküler özelliklerden bazıları gram negatif bakteri duvarında bulunan lipopolisakkaritler (LPS, endotoksin), gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit ve peptidoglikan, metilsiz bakteriyel Deoksiribonükleik asit (DNA) veya çift sarmallı viral Ribonükleik asit (RNA)'dır. Memeli olmayan canlıların bu molekülleri üç tane özel reseptör tarafından tanınır: Toll-like reseptörleri (TLR), Intracellular Nucleotid Oligomerization Domain (NOD) proteinleri ve peptidoglikan tanıyıcı proteinleri(36,37). İnsanlarda on farklı tür TLR tanımlanmıştır (38,39). Bunların çoğu CD14 gibi moleküllerle veya hücre yüzeyinden salgılanan diğer TLRs ile bağlantı kurarlar. Mikrobiyal molekülün kendine özel TLR ile bağlanması sinyal iletimi ile sonuçlanır, bu da intraselüler enzim kaskadını başlatır (40). Bu enzimler kinazlardan oluşur. Kinazlar proteinleri fosforilleyerek aktive eder. Gram negatif bakterinin duvarından salgılanan LPS; TLR4 ve CD14' e bağlanır ve TLR kökenli myeloiddifferentiation protein (MyD)-88'i aktive eder. Bu aktivasyon ile interlökin1 Reseptör ilişkili Kinaz (IRAK) deaktif olur, bu da Tümör Necrosis Factor Receptor ilişkili Faktör (TRAF)' ü ve TRAF-ilişkili Kinaz (TAK)' ı uyarır(36). Bunun sonucunda bir nükleer transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappaB (NFkB) inhibitöründen ayrılır ve hücre çekirdeğine girer. NFkB' nin DNA' ya bağlanmasıyla inflamatuvar süreçte sayıları artan proteinleri kodlayan yüzlerce özel gen aktive olur (41).

NFkB aracılığıyla aktive edilen genlerden biri TNF' ü kodlar, TNF diğer organlara inflamasyonu taşır ve IL-6 ile karaciğerde, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz

reaktanlarının üretimini indükler. Ayrıca TNF apoptoziste çok önemli bir rol oynar. Diğer bir aktive olan enzim Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)'dır. iNOS konsantrasyonu gen aktivasyonundan sonra yükselir. NO proinflatuar bir moleküldür (42). NO, guanyil siklaz gibi diğer enzimleri de aktive eder. Guanyil siklaz, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar. Bütün bu sürecin klinik etkisi lokal ve sistemik vazodilatasyondur ki bu da hipotansiyon ve şoka sebep olur. İlginç olarak bu ikisinin farmakolojik olarak inhibisyonu septik şoktaki hastaların kan basıncında yükselmeye neden olur ama sağ kalıma etkisi olumsuz yöndedir (43- 47).

Sepsis sırasında proinflatuar mekanizmalar kuvvetle aktive olur, bununla beraber aynı anda antienflatuar mekanizmalar da aktive olur (48). Bu mekanizmalar; IL-10 ve çözünebilir TNF reseptörü gibi özel sitokinlerin artışı ve lenfosit hücre sayısında azalmayı içerir (49). Denge, erken dönemde proenflatuar süreç, geç dönemde antienflatuar süreç lehinedir (34). Bu sistemik antienflatuar cevabın, sistemik proinflatuar etkilerin zararlarını ve enfeksiyon sahasındaki enflamasyonun konsantrasyonunu azaltıcı etkisi olabilir(36). Fakat antienflatuar mekanizmalar baskın hale gelirse immün sistem deprese olabilir (immünparalizi), bu da vücudun nazokomiyal enfeksiyonlara yatkınlığını artırır ve sitomegalovirüs gibi fırsatçı patojenlerin reaktif olmasına sebep olabilir (50,51).

Septik hastalarda mikrosirkülasyondaki değişiklikler de iyi belirlenmiştir (52) ve bu değişiklikler dokuya oksijen dağıtımını azaltabilir. Hücrede mitokondri adenozin trifosfat (ATP) üretmek için oksijene ihtiyaç duyar ve oksidatif fosforilasyon ile ATP üretir. Vücudun oksijeninin %90' ından fazlası bu yolla üretilir. İntraselüler enerji ihtiyacının çoğu ATP tarafından karşılanır, ayrıca hücresel fonksiyonlar için de ATP gereklidir. Enfeksiyonu takiben mitokondri yapısal ve fonksiyonel olarak hasar görür (53,54).

Enfeksiyon sistemik enflatuar bir sürece ilerlerse sepsis başlar. Vücut enfeksiyonun uyarısına, selüler ve humoral komponentleri kullanarak immün sistem aracılığıyla cevap verir. Patojenin tanınmasıyla pro ve antienflatuar mediyatörler salgılanır ve vücudun daha fazla zarar görmesini engellemeye çalışılır. Patojenler inhibisyon yoluyla veya direk genomunu deprese ederek mitokondriyal disfonksiyona neden olurlar. Organ disfonksiyonu hasta için koruyucu bir etkiye de sahiptir, hibernasyona sebep olarak enfeksiyon sonrası için rezerv oluşturabilir (55).

2.2. KLİNİK

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (56).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilirken ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir.

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Sepsis'te %9-71 oranında ensefalopati tablosu gelişebilmektedir. Sepsiste değişik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonlar üç kategoride değerlendirilebilir:

1- Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel infeksiyonu

2- Sepsise bağlı şok ve/veya Disseminated Intravascular Koagülasyon (DİK) tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları

3- Mikroemboli ve immükompleks vaskülit sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (enfektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir). Gram(-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküller veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (57).

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli bir yer tutar. Bunlar Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) ve solunum kaslarında yetersizliktir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya şok akciğeri, Gram(-) bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel CO₂ basıncı <30 mmHg) gelişir.

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir. Bunların yanında metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi bozuklukları da görülebilir. Primer hepatobiliyer hastalık

olmaksızın sarılık görülebilir. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (58,59).

Sepsiste görülen primer belirti ve bulgular;

- Ateş veya hipotermi
- Titreme
- Açıklanamayan taşikardi
- Açıklanamayan takipne
- Açıklanamayan şok
- Periferik vazodilatasyon bulguları
- Mental durum değişiklikleri

Sepsiste görülen sekonder belirti ve bulgular

- Hipotansiyon
- Kanama ve DİK bulguları
- Lökopeni veya lökositoz
- Trombositopeni
- Organ yetmezliği
 - ❖ Akciğer: Siyanoz, asidoz, ARDS
 - ❖ Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz
 - ❖ Karaciğer: Sarılık
 - ❖ Kalp: Konjestif yetmezlik

Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri gözlenir. Oligüri saatlik idrar çıkışının 20 ml' den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda glomerulonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir (60,61). Bilirubin, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (62). Sepsiste bakteriyemik ürünler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık DİK nedenidir. Trombositopeni ve intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi pıhtılaşma

faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazı gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinden kanama, damar enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinden sızıntı, büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok, DİK tablosunu ağırlaştırır. DİK hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram negatif sepsislerde daha yaygın bir klinik tablodur.

Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi enfeksiyon gelişmesinde en önemli ipuçları olabilir (63). Sepsiste ayırıcı tanı Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo 3 Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Nonenfeksiyöz Durumlar (64).

Klinik görünümüleri sepsise benzeyen durumlar	Hemodinamik parametreleri sepsise benzeyen durumlar
Pulmoner emboli	Spinal kord hasarı
Miyokard enfarktüsü	Anafilaksi
Pankreatit	Akut pankreatit
Sle nin abdominal kriz alevlenmesi	Adrenal yetmezlik
Diyabetik ketoasidoz(abdominal kriz)	
Ventriküler psödoanevrizma	
Masif aspirasyon ateletazi	
Diüretiğe bağlı hipovolemi	
Hemoraji	
Sistemik vaskülit	

2.3. TANI

Son on yıldaki çalışmalara rağmen sepsis tanısı hala klinik işaretlerin nonspesifik kombinasyonları ve biyokimyasal anormalliklerle konulabiliyor. Sepsis tanısı ve tanımlamasındaki en önemli problem hastalığın heterojenitesidir.

Sepsis, özellikle yoğun bakımda tanı konulması zor bir durumdur. SIRS kriterleri sadece ateş (veya hipotermi), taşikardi, takipne ve artmış (veya azalmış) beyaz küre sayısını içerir (23). Ama muhtemel semptom ve bulgular çok çeşitlidir. Sepsis tanısında kullanılan semptom ve bulgular tablo 4' de gösterilmiştir. Ne yazık ki bu kriterlerin hiçbiri spesifik değildir. SIRS'daki bir hastaya sepsis tanısı konulabilmesi için enfeksiyon tanınabilmeli ve kanıtlanabilmelidir veya güçlü klinik şüphe olmalıdır. Daha önce sağlıklı olan kişide purpura fulminans, selülit, toksik şok sendromu, toplumdan kazanılmış pnömoni gibi klinik olarak aşikar bir enfeksiyon veya, yaradan pürülan bir akıntı gelmesi, mesane, peritoneal/plevral boşluk veya Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)' nda enfeksiyon varlığı tanı koymamıza yardımcı olabilir. Enfeksiyon tanısı patojenlerin, kan veya doku kültürlerinde üremesi ile kesin olarak anlaşılır. Ancak kültürler 6-48 saatte sonuç verirler ve %30 vakada negatiftirler; ayrıca sepsis sadece patojenlere bağlı değil, patojenlerin ürettiği toksinlere bağlı da oluşabilir. Bu nedenlerle Polymerase Chain Reaction (PCR) veya bazı bakteri türlerinin hızlı (<4 sa) tanısını sağlayan moleküler yöntemler geleneksel kültür yönteminin yerini alabilir (65). Antibiyotik tedavisinde bariz bir gecikmeye neden olmayacaksa antibiyotik tedavisinden önce kültürler alınmasını önerilir. Etken mikroorganizmanın tanınması için antibiyotikten önce en az iki kan kültürü alınmalıdır, ki bunlardan biri perkütan olarak diğeri, vasküler girişi 48 saatten önce olan bir yerden alınmalıdır. Diğer yandan eğer antibiyotik tedavisinde gecikme olmayacaksa kültür idrar, BOS, yara, respiratuar sekresyon ya da diğer vücut sıvılarından da alınabilir (66).

Enfeksiyonun potansiyel kaynağını saptamak için girişimlerin acil bir şekilde yapılması tavsiye edilmektedir. Enfeksiyonun potansiyel kaynağının belirlenmesi bazen invaziv prosedürlerden sonra acil serviste, bazen de yoğun bakım ünitesinde yapılabilir. Ultrasonografi (USG) gibi yatakbaşı çalışmalar invaziv prosedürlerden birisidir. Tanısal çalışmalar enfeksiyon kaynağının bir yabancı cisim olduğunu gösterebilir ve alınması ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilir. Bununla beraber bazı durumlarda hastanın taşınması bile tehlikeli olabilir. Bu durumlarda risk ve fayda analizi faydalıdır (66).

2001 Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında Yapılmış Tanı Kriterleri (67)

Enfeksiyon (kanıtlanmış veya şüphelenilmiş) ve aşağıdakilerden bazıları;

Genel belirteçler

- Ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi (santral ısı $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Nabız $> 90/\text{dk}$
- Taşipne
- Şuur değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi ($> 20 \text{ mL/kg}$ 24 saat üzerinde)
- Hiperglisemi (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$) diyabet yokluğunda

İnflamatuvar belirteçler

- Lökositoz ($\text{BK} > 12.000$)
- Lökopeni ($\text{BK} < 4000$)
- %10'dan fazla immatür form (Normal BK)
- Yüksek CRP
- Yüksek prokalsitonin

Hemodinamik belirteçler

- Arteriyel hipotansiyon ($\text{SKB} < 90 \text{ mmHg}$, $\text{OAB} < 70 \text{ mmHg}$, SKB 'da 40 mmHg 'dan fazla azalma)

Organ disfonksiyon belirteçleri

- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$)
- Akut oligüri ($< 0.5 \text{ mL/kg/h}$)
- Kreatinin artışı 0.5 mg/dL
- Koagülasyon anormalliği $\text{INR} > 1.5$ - $\text{aPTT} > 60$
- İleus
- Trombositopeni $< 100,000$
- Hiperbillürubinemi total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$

Doku perfüzyon belirteçleri

- Hiperlaktatemi
- Kapiller dolumda azalma

Birçok molekül sepsiste potansiyel biyomarker olmak için araştırılmıştır ama hiçbiri biyomarker olarak tanımlanabilecek özelliklere sahip değildir. Gram negatif bakteri duvarından salgılanan endotoksinler kritik hastaların dolaşımında genellikle bulunur, ancak endotoksin seviyesinin ölçümünün tanıda sınırlı bir yararı vardır. Endotoksemi gram negatif sepsiste %30-40 hastada bulunmaktadır, gram pozitif bakteremide de endotoksin kanda tespit edilebilir (68).

CRP gibi akut faz reaktanları tanıda daha yararlıdır ve özellikle ardışık ölçümlerde prognostik öneme sahiptir (69). Presepsin ciddi sepsisli hastalarda bakteriyel kaynağın tanısında kan kültürü ve enfeksiyon alanında diğer biyomarkerlerden (IL-6 ve PCT) den daha üstündür. Presepsin mortalitenin erken markırıdır ve klinik risk faktörlerinden bağımsızdır.

2.3.1 C-REAKTİF PROTEİN

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis,hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon verenbir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinlerve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır. CRP karaciğerde sentezlenen, her biri187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxinailesine üye bir proteindir. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır.Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez. Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler veakut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut fazreaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. Enfeksiyona veya doku enflamasyonuna cevap olarak CRP üretimi özellikle IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından uyarılır. Yaklaşık 48 saat sonra tepe noktası olan 350-400 mg/L' ye ulaşır.

CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında

olup inflamasyonsonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.

CRP polivalan bir ligandla kompleksleştikçizaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsoningibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nCRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin biryanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir. İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirilmesinde ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın seyri hakkında daha çok bilgilendirir. CRP düzeyi anemi, polisitemi, protein miktarı, hasta yaşı ve cinsiyetinden etkilenmez. CRP plazma konsantrasyonu >50 mg/L ise enfeksiyona bağlı enflamasyon, diğer enflamasyon tiplerinden ayırt edilir. CRP seviyesinin bir önceki güne göre %25 artması büyük ihtimalle sepsisi düşündürür.

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır. Fakat bu kesin bir kural değildir. Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez. CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve WBC den daha değerlidir.

2.3.2 LAKTİK ASİDOZ

Kan laktat seviyesi septik şok sırasında yetersiz perfüzyonun veya anaerobik metabolizmanın en iyi göstergelerinden biridir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması ile laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi sonucu da laktat düzeylerini yükseltmektedir. Laktat düzeyinin >1 mmol/L olması hiperlaktatemi olarak tanımlanır. Laktat düzeyi prognozla yakından ilişkilidir (78).

2.4. TEDAVİ

2.4.1. İlk Resusitasyon ve Enfeksiyon Sorunları

1. Sepsisin indüklediği doku perfüzyon bozukluğu (başlangıç sıvı tedavisinden sonra ısrar eden hipotansiyon ya da kan laktat düzeyi ≥ 4 mmol/L) mevcut olan şoklu hastalarda uygulanması önerilen tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Hipoperfüzyon tanımlandığından itibaren resüsitasyona başlanmalıdır ve hastanın Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)‘ ne alınması için gecikilmemelidir. Resüsitasyonun ilk 6 saatinde sepsisin indüklediği hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonun hedefleri, tedavi protokolünün bir parçası olarak aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

- Santral Venöz Basınç (CVP): 8-12 mm Hg
- Ortalama Arter Basıncı (OAB) ≥ 65 mm Hg
- İdrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat

Santral venöz (süperior vena kava) oksijen satürasyonu (ScvO₂) ≥ 70 ya da mixed venöz oksijen satürasyonu (SVO₂) ≥ 65 olmalıdır (66).

Resüsitasyonun acil serviste septik şoklu hastalarda erkenden başlanmasının faydaları birçok değişik çalışma ile gösterilmiştir (79). Resüsitasyona ilk 6 saatte başlanması 28 günlük mortalite oranını azaltmıştır. ScvO₂ ve SVO₂ kullanımı birbirine eşdeğer kabul edilmiştir. Kan laktat konsantrasyonu doku metabolik durumunu gösterebilir ve sepsiste yükselmiş laktat seviyeleri agresif resüsitasyonu destekler (66).

Mekanik ventilatöre bağlı hastalar veya bilinen azalmış ventriküler kompliansı olan hastalarda daha yüksek bir CVP (12-15 mmHg) önerilir (80). Artmış abdominal basınç ve diastolik disfonksiyon durumunda aynı düşünceler geçerlidir (81).

Yeni yapılan birçok çalışma ciddi sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonunda erken protokolize edilmiş resüsitasyonun değerini desteklemektedir (82-83). Şoklu hastalardaki çalışmalar SVO₂‘ nun ScvO₂%5-7 daha düşük olduğunu göstermiştir (84). Bugün halen sıvı resüsitasyonu için itirazsız kabul edilen CVP ölçümüdür (66).

2. Septik şok ya da ciddi sepsisin resüsitasyonunun ilk 6 saatinde ScvO₂ 70% ve SVO₂ 65%, hedefine sıvı resüsitasyonu ile ulaşamamışsa, hedefe ulaşmak için hematokriti $\geq 30\%$ yapmak için eritrosit transfüzyonu ve/veya dobutamin infüzyonu(max. 20 µg/kg/dak) uygulanması önerilmektedir (66).

Protokolde ilk hedef ScvO₂' nu $\geq 70\%$ tutmaktır (79). Bunu yapmak için başlangıç sıvı tedavisi, eritrosit süspansiyonu ve sonra dobutamin uygulanır. Bu protokol hayatta bir iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Yatakbaşı klinik değerlendirme ve kişisel tercihine bağlı olarak, bir klinisyen için oksijen dağıtımını artırmak için ya kan transfüzyonu (hematokrit% <30 ise) ya da dobutamin en iyi ilk seçimdir ve uygun sıvı tedavisine yanıt olarak ScvO₂ yükselir (66).

Sepsiste; enfeksiyona karşı konakcının aşırı ve düzensiz yanıtı mevcuttur. Hızla gelişen ve bir müddet sonra geri dönüşümü olmayan mekanizmaların klinik bulgularının erken fark edilmesi ve tedaviye bir an önce başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.

Dolaşımı ve doku oksijenizasyonu yeterli olmayan bu hastalarda; sıvı tedavisi ile kardiyak debiyi en uygun düzeye getirmek doku oksijenizasyon gereksinimini karşılayabilir. Bu hastalarda eğer doku hipoperfüzyonu hızla geri çevrilmezse çoklu organ yetmezliğinin ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu nedenle, ağır sepsis hastalarına yönelik hazırlanan tedavi protokolleri doku hipoperfüzyonunu önlenmeyi amaçlar.

Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) adı altında hipoperfüzyon gözetilerek uygulanan sıvı resusitasyon tedavisinin erken antibiyotik tedavisi ile beraber verilmesi durumundamortalitenin ciddi anlamda azaldığı ortaya konmuştur (5). Protokollere dayalı yaklaşım özellikle sepsisin erken döneminde önemlidir. Protokoller, hasta acil servise başvurduğu andan itibaren başlanarak zaman kaybetmeden uygulanmalıdır (112)

Çalışmanın sonundaEHYT uygulanan hastalarda 28 günlük mortalitenin %16 oranında düştüğü bildirilmiştir. Hemodinamik tedavinin belirlenmesinde bir başkahedef, arter kandan ölçülen laktat düzeyidir. Erken dönemde laktat düzeylerinin düşürülmesi ile mortalite riskinin azalması arasında önemli bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur (113). Santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂), ağır sepsis hastalarında doku oksijenizasyonunu göstermede sık kullanılır

Yapılan çalışmaların ışığında 2012 sepsiskılavuzunda laktat düzeyini normale getirmek yerini almıştır. Sepsiste tedavi; altta yatan enfeksiyonun eradikasyonunu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesini, organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çok yönlü tedavi şeklindedir. Enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde ilk yapılması gereken kültürlerin alınması ve erken profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. Sepsiste, uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (114).

Tablo 4 Grade Sistemi

Öneri gücü
Grade 1 : güçlü
Grade 2: zayıf
Kanıt kalitesi
Grade A yüksek
Grade B orta
Grade C düşük
Grade D çok düşük
Ungraded (UG): uzman kişi tarafından önerilir.

Tablo 5 İlk Resüsitasyon ve Enfeksiyon Sonuçları

İlk resüsitasyon
Hipotansiyonu olan veya serum laktat düzeyi > 4 olan hastalarda resüsitasyona başlanmalı, yoğun bakım kabul için gecikmemeli (1C).
Resüsitasyon hedefleri: CVB=8-12 mmhg OAB>65 mmhg İdrar çıkışı >=0,5ml/kg/sa Santral venöz oksijen saturasyonu (Scvo2)>=%70 veya miks venöz oksijen saturasyonu (Svo2) >= 65
Laktat yüksekliğinde resüsitasyonun amacı laktatı normal düzeye getirmek olmalıdır(2C).
İzlem
Kritik hastaları sepsis açısından izlemek erken tanı ve tedavide etkilidir (1C). Ağır sepsis yönetimi ile ilgili performansı artırıcı yöntemler uygulanmalıdır (UG).
Tanı
Antimikrobiyal tedaviden önce hastaya (1C) antibiyotik başlanmışsa 45 dk dan uzun süre geçmeden kültürler alınmalıdır.(1C) Enaz iki set kan kültürü Biri perkütan 48 saati geçen tüm vasküler girişlerden ayrıca kültür alınmalıdır.
Enfeksiyon odağı ve muhtemel organizmayı belirlemek için derhal görüntüleme işlemleri yapılmalıdır (1C).
İnvazif kandida şüphesi varsa veya ayırıcı tanı içerisinde düşünülüyorsa 1,3 b- D-glukan (2B) mannan ve antimannan (2C) gönderilmelidir.
OAB:ortalama arter basıncı, SVB:santral venöz basınç, Scvo2:santral venöz oksijen saturasyonu, Svo2:mix venöz o2 saturasyonu, YBÜ:yoğun bakım ünitesi

2.4.2. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Septik şoklu ve şoksuz ciddi sepsis hastalarında tanı konulduktan sonraki ilk saatlerde mümkün olan en kısa zamanda intravenöz antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Uygun kültürlerin alınması antibiyotik tedavisinden önce yapılmalıdır, ancak bu antibiyotik başlamasını geciktirmemelidir.

Ciddi sepsis ve septik şoklu hastalarda yönetimde damar yolu açılması ve agresif sıvı tedavisi ilk önceliklidir. Bununla beraber antimikrobiyal ajanların acil infüzyonu da önceliklidir ve ilave vasküler girişim yollarına ihtiyaç olabilir (85,86). Septik şok varlığında efektif antibiyotik uygulamasında gecikme mortaliteyi artırmaktadır. (85).

Muhtemel bütün patojenlere (bakteriyel/fungal) karşı aktivitesi olan ve enfeksiyon kaynağı tahmininde yeterli konsantrasyonda penetre olan bir ya da daha fazla ilacın başlangıçta ampirik olarak kullanılması önerilmektedir. Seçilen antimikrobiyal ajanın spektrumu muhtemel bütün patojenleri kapsayacak şekilde olmalıdır(66).

Direnç gelişimi önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyetleri azaltmak için antimikrobiyal ilaç yönetiminin günlük olarak tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi süresinin genellikle 7-10 gün olması önerilmektedir. Klinik cevabı iyi olmayan hastalarda, giderilemeyen enfeksiyon odağı olanlarda ya da nötropeniye içeren immün yetersizlik bulunan hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır.

Eğer hastada nonenfeksiyöz bir sebepten kaynaklanan klinik sendrom var ise antibiyotiğe dirençli patojen ile enfekte olma ihtimalini en aza indirmek veya ilaca bağlı yan etki gelişmesini önlemek için antimikrobiyal tedavinin derhal durdurulması önerilmektedir(66).2012 sepsis kılavuzunda ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda tanı konur konmaz antibiyotik başlanması gerektiği belirtilmiş ve süre ilk bir saat olarak kesinleştirilmiştir.

Septik şokta en sık etken gram pozitif bakteriler, ikinci sıklıkla da gram negatif bakterilerdir. Seçilmiş hasta grubunda fungal etkenler düşünülmelidir. Ağır sepsis ve septik şokta başlangıçta antimikrobiyal tedavi geniş spektrumlu, tüm etkenleri kapsayacak şekilde olmalıdır. Yetersiz ve eksik tedavi mortalite ve morbiditeyi artırır (115, 116-117). Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarla enfekte olan hastalarda kombine ilaç tedavisi verilmelidir.

Sepsiste birleşim tedavisi 3-5 günle sınırlandırılmıştır. Farklı olarak şüphelenilen veya bilinen *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu veya çoklu ilaç direnci mevcut olan hastalarda

antibiyogram sonucu gösterilene kadar birleşim tedavisi verilebilir. 2012 sepsis kılavuzunda *P. aeruginosa* enfeksiyonunayönelik geniş spektrumlu beta laktamazlar ile birlikte aminoglikozid veya fluorokinolon birleşimin verilmesi önerilmiştir. Yine 2012 sepsis kılavuzunda *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonuna yönelik beta laktam vemakrolid kombinasyonunun verilmesi önerilmektedir.

Sepsiste ampirik antibiyotik kullanımının ne zaman sonlandırılacağıve sonlandırmanın hangi belirteç göz önüne alınarak yapılacağı uzun süretartışılmıştır. Kırk dokuz ayrı çalışmanın incelendiği bir metaanalizde sepsis, ağır sepsis ve septik şokta enfeksiyon belirteci olarak prokalsitoninin, C-reaktif proteine (CRP) göre enfeksiyonu göstermede üstün olduğu gösterilmiştir (22). Yine prokalsitonin kullanımının maliyet üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada; prokalsitoninin enfeksiyon belirteci olarak kullanımının antibiyotik kullanımını azalttığı, ancak mortalite ve hastanede kalış süresi üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (119).2012 sepsis kılavuzunda da prokalsitoninin enfeksiyon belirteci olarak kullanılması önerilmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde özellikle immunsupresif hasta gruplarında bakteriyel enfeksiyonların yanında viral vemantar enfeksiyonlarının da etken olabileceği unutulmamalıdır.

Yoğunbakım hastalarında Cytomegalovirus (CMV) viremisi sıktır (%15-35) (118,119). Bu hastalarda kanda tekrarlayan CMV enfeksiyonunun saptanması kötü prognozu gösterir (120, 121). Varicella zoster enfeksiyonunda, dissemine herpes simpleks enfeksiyonunda asiklovir gibi antiviral ajanın verilmesi çok etkili olabilir (122). İnfluenza epidemisinin olduğu durumlarda ağır sepsis tanısı konan hastalarda antiviral ajanların tedaviye eklenmesi düşünülmelidir (123, 124).2012 sepsis kılavuzunda ağır sepsis ve septik şokta viral etyoloji şüphesinde antiviral tedavinin eklenmesi önerilmiştir.

Son yıllarda kanser insidansındaki artışa paralel olarak immunsupresifkullanımında artış gözlenmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmışhastalarda sık rastlanan sistemik mantar enfeksiyonları, özellikle invaziv kandida türleri yüksek mortalite ile seyreder (111). Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzunda mantar enfeksiyonu şüphesi durumunda, tanısal amaçla 1-3-d-glukan, mannan ve antimannan kullanımı önerilmiştir (125, 126).

Yoğun bakım ünitelerinde pnömoni oranı %7 ile %40 arasında olup ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) bunların yarısından fazlasını oluşturur (127). Yüksek orandaki mortalite, solunum yolu enfeksiyonlarını önleme konusunda geniş çaplı çalışmaların yapılmasına önyak

olmuştur.Bu çalışmalar referans alınarak 2012 sepsisklavuzunda ventilator ilişkili pnömoniye önlemede oral klorheksidin glukonat ile dekontaminasyon önerilmiştir.

Tablo 6 2012 Sepsis Klavuzu

Antibiyotik tedavisi
Ciddi sepsis (1C) veya septik şok (1B) tanısı konduktan sonra en kısa sürede, bir saati geçmeden iv antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
Başlangıç ampirik antienfektif tedavi muhtemel patojenlere karşı etkin ve muhtemel enfeksiyon kaynağına penetre olabilen bir veya daha fazla ilacı içermelidir (1B).
Antibiyotik rejimi günlük değerlendirilmelidir (1B).
Başlangıçta septik olan ve ampirik antibiyotik tedavisi alan hastada antibiyotik tedavisi kesilmesi kararı aşamasında prokalsitonin ve benzer biyomarkır kullanılmalıdır (2C)
Ağır sepsis tanısı konan nötropenik hastalarda (2B) ve çoklu ilaç direnci geliştirebilecek patojenlere örn:acinetobacter baumani ve pseudomonas aeruginosa ile enfekte olan hastalarda birleşim tedavisi uygulanmalıdır (2B).
Septik şok tanısı konulan ve solunum yetmezliği olan hastalarda p.aeruginosaetken ise geniş spekturumlubeta laktam ve aminoglikozid veya flurokinolon tedavisi verilmelidir.(2b) streptococcus pnömonia bakteriyemisi nedeniyle septik şokta olan hastalarda beta laktam ile beraber makrolid birleşimi önerilmektedir (2B).
Birleşim tedavisi ≤ 3-5 gün ve duyarlı organizmalara göre de-eskalasyon yapılmalıdır (2B).
Tedavi süresi tipik olarak 7-10 gün olmalıdır.tedaviye yavaş cevap, diren edilemeyen enfeksiyon odağı s.aerius bakteriyemisi, fungal, viral enfeksiyon, immünolojik eksiklik durumunda daha uzun tedavi verilmelidir (2C).
Ağır sepsis ve septik şok nedeni viral ise antiviral tedaviye en erken zamanda başlanmalıdır (2C).
Eğer neden nonenfeksiyöz ise antibiyotik tedavisi durdurulmalıdır.
Kaynak belirlenmesi ve kontrolü
Enfeksiyonun spesifik anatomik yeri mümkün olduğu kadar erken saptanmalı ve kaynak saptandıktan sonra 12 saat içinde kaynak kontrolü yapılmalıdır (1C).
Enfeksiyon kaynağı peripankreatik nekroz ise canlı ve ölü doku arasındaki demarkasyon belli olana kadar cerrahi tedavi geciktirilmemelidir (2B).
Ağır sepsis hastalarında kaynak kontrolü gerektiğinde,fizyolojik bozulma yapacak müdahaleler en aza indirilmelidir (UG).
Enfekte vasküler katater yeni katater yerleştirildikten sonra çıkarılmalıdır (UG).
Enfeksiyonu önleme Ventilatör ilişkili pnömoni önlemek için oral dekontaminasyon uygulanmalıdır (2B) VİP riskini azaltmak için oral klorheksidin glukonat kullanılabilir (2B).

2.4.3. KAYNAK KONTROLÜ

Belirli bir anatomik enfeksiyon tanısında acil kaynak kontrolü için dikkatli olunmasını önerilmektedir (nekrotizan fasiit, diffüz peritonit, intestinal enfarktüs gibi). Teşhis mümkün olduğunca çabuk konmalı ya da dışlanmalıdır. İlk 6 saat içinde enfeksiyon kaynağının tanımı yapılmalıdır (66).

Ağır sepsisle seyreden tüm hastaların;

- Enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesi
- Olası kaynak kontrol tedbirini özellikle abse veya lokal enfeksiyonun drenajı
- Enfekte nekrotik dokunun debritlemesi
- Potansiyel enfekte cihazın ya da mikrobiyal kontaminasyonun devam ettiği bir kaynağın ortadan kaldırılması ve kontrol altına alınması önerilmektedir.

Kaynak kontrolü gerektiğinde en az fizyolojik hasarla sonuçlanan etkin müdahale önerilir. İV giriş yerlerindeki aletlerden kaynaklanan; ciddi sepsis veya septik şoka muhtemel kaynak teşkil eden eski giriş yerlerinin yerine yeni giriş yerleri açılınca eski giriş yerlerinin hemen çıkarılması önerilmektedir (66).

2.4.4. SIVI TEDAVİSİ

Doğal kolloid ya da kristalloidlerden biri ile sıvı resüsitasyonu önerilmektedir. Bir sıvının diğerine üstünlüğünü destekleyecek bulgu yoktur. Septik hastaların alt analizlerinde kolloid kullanımı ile birlikte mortalite oranlarında önemsiz bir azalma vardı. Bazı meta analizlerde kolloid kullanımı ile kristalloid kullanımı arasında sıvı resüsitasyonu için fark olmadığı gösterilmiştir (87-89).

Hidroksi etil nişasta kullanımı sepsisli hastaların akut renal yetmezliğini arttırabilir fakat bu konudaki değişken bulgular kesin önerileri önlemektedir (90). Kristalloidlerin dağılım hacmi kolloidlerden daha fazla olmasına rağmen kristalloid ile sıvı resüsitasyonu daha fazla sıvı ve daha fazla ödem ile sonuçlanabilir. Kristalloidler daha ucuzdur.

Hipovolemiden şüphelenilen hastalara 30 dakikanın üzerinde 1000 ml üstü kristalloid veya 300-500 ml kolloid başlanması önerilmektedir. Sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonlu hastalarda daha fazla sıvı uygulanması gerekebilir. Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde CVP $\geq$ 8 mm Hg (mekanik ventilatör desteği alan hastalarda 12 mm Hg) olması önerilmektedir.

Hemodinamik parametreler izlenerek (arteryel basınç, kalp hızı, idrar çıkışı) sıvı tedavisine devam edilmelidir (66).

Sepsiste bozulmuş olan doku perfüzyonunun yeniden sağlanması için kardiyak debinin normal seviyede olması önemlidir. Sepsiste sıvı monitorizasyonunun amacı; aşırı sıvı yüklenmesini, yetersiz sıvı verilmesini önlemek, kardiyak debiyi en uygun düzeyde tutmak, dolayısıyla dokuların oksijenizasyon ihtiyacını gidermektir. Sıvı monitorizasyonunu içeren EHYT protokolunun uygulanması ile daha az şiddetli organ yetmezlikleri geliştiği gösterilmiştir (113). Ağır sepsiste gecikmiş hemodinamik stabilizasyon, mortalite ile yakın ilişkilidir.

Tüm bu veriler ışığında 2012 yılında Brüksel’de yapılan 32. International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine ‘ISICEM’ kongresi ve yine 2012 yılında Lizbon’da yapılan European Society of Intensive Care Medicine ‘ESICM’ kongresinde ağır sepsis ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda kolloid kullanılacağı zaman albumin kullanımı önerilmiştir.

Sıvı resüsitasyonunda; sıvı seçiminin önemli olmadığı şimdiye kadar düşünülürken, 2012 sepsis kılavuzunda ‘VISEP’, ‘CRYSTMAS’ çalışmalarına ve kongre önerilerine dayanarak; ağır sepsis ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda kristaloid kullanımı önerilmekte, HES kullanımı önerilmemektedir (128, 129).

Tablo 7 2012 Sepsis Kılavuzu

Sıvı tedavisi
Sıvı resüsitasyonunda kristaloid birinci tercih olmalıdır(1B). Fazla miktarda kristaloid gerekirse albümin verilebilir (2C).HES kullanımı önerilmemektedir.
Doku hipoperfüzyonuna neden olduğu düşünülen hipotansiyon durumunda sıvı resüsitasyonunda 30cc/kgkristaloid(bir kısmı albümin olabilir) verilir (1C). Hedef CVP değeri $\geq$ 8 mmhg ($\geq$ 12 mmhg mekanik ventilasyondaki hastalarda) (1C) dir.
Hemodinamik iyileşme oluyorsa sıvı yükleme teknikleri(kan basıncı, kalp hızı) kullanılmalıdır (UG).

2.4.5. VAZOPRESSÖRLER

Hipovolemi düzeltilemediğinde, yaşamı tehdit edici hipotansiyon ve yaşamı desteklemek için vazopressör tedavi kullanılır. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otoregülasyon kaybedilebilir ve perfüzyon bozulabilir. Böylece bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı meydana getirmek ve ortalama düzeyde yeterli sıvı akıcılığını elde etmek adına vazopressör tedavi başlanır. OAB' ı ≥ 65 mm Hg olmalıdır. Septik şoklu hastalarda dopamin kullanımı noradrenalin kullanıma göre daha fazla mortaliteye ve daha fazla kardiyak aritmiye neden olmaktadır(91).

Ağır sepsis ve septik şokta yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen yeterli perfüzyon basıncının sağlanamadığı durumlarda vazopressör tedavisi uygulanmalıdır (130). Ortalama arter basıncı 65 mmHg'nin altında ise yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için vazopressör olarak norepinefrin kullanılmalıdır (131). Norepinefrin ortalama arter basıncını vazokonstriktif etkisi ile artırırken; dopamin ile karşılaştırıldığında kalp hızı ve atım hacmi üzerinde çok az etki eder. Norepinefrin septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmede dopaminden daha etkilidir. Dopamin sistolik fonksiyonu yeterli olmayan hastalarda perfüzyon basıncını düzeltmede daha etkili olabilir, ancak norepinefrine göre daha fazla taşikardi ve aritmi yapıcı etkisi mevcuttur (132).

Tüm bu nedenlerden dolayı norepinefrin 2012 sepsis kılavuzunda ağır sepsis ve septik şokta vazopressör olarak ilk seçenek olarak önerilmiş, doku perfüzyonunu sağlayacak yeterli kan basıncı düzeyine ulaşılamaması durumunda tedaviye epinefrin eklenmesi önerilmiştir. Dopamin ise sadece seçilmiş hasta grubunda, söz gelimi taşiaritmi riski düşük veya rölatif bradikardisi olan hasta gruplarında önerilmektedir. Doku perfüzyonu yetersiz olan ağır sepsis hastalarında eğer ortalama arter basıncı (OAB) ve sol ventrikül dolum basınçları yeterli iken kardiyak debideğeri düşükse dobutamin ilk seçenektir. Erken hedefe yönelik tedavide ortalama arter basıncını 65 mmHg ve üstünde tutmak doku perfüzyonunun sağlanması açısından önemlidir.

Tablo 8 2012 Sepsis Klavuzu

Vazopressör tedavi
Ortalama arter basıncı (OAB) ≥ 65 mmhg olması sağlanmalıdır (1C).
Başlangıç vazopressör tedavi seçeneği norepinefrin (NE) olmalıdır (1B).
Norepinefrine zayıf cevap durumunda epinefrin eklenmelidir (2B).
Vazopressin başlangıç tedavisi olarak önerilmez(diğer vazopressörlerle OAB yükseltilemezse $>0,03-0,04$ ünite/dk kurtarma tedavisinde kullanmak için saklanmalıdır. Düşük doz kullanımı önerilmez(UG)
Dopamin sadece seçilmiş hasta grubunda örneğin bradikardisi olup düşük taşiaritmi riski olan hastalarda norepinefrine alternatif olabilir (2C).
Fenilefrin sadece şu durumlarda önerilir. NE bağlı ciddi artımı yüksek debi düşük kan basıncı kurtarma tedavisi düşük doz vazopressin ile OAB hedefine ulaşılamazsa (1C).
Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmamalıdır (1A).
Vazopressör gerektiğinde arter katateri yerleştirilmelidir (UG).
Dobutamin belirtilen durumlarda 20 mikrogram/kg/dk üst sınır olacak şekilde tek veya mevcut vazopressör tedaviye eklenebilir (1C).
a) miyokard disfonksiyonu (yüksek dolum basıncına rağmen düşük debi olması durumunda b) intravasküler volüm yeterli hedef OABdeğerine ulaşılmış, ancak hipoperfüzyon bulgusu olması durumunda kardiyak indeksi önceden belirlenmiş supranormal seviyelere artırma gibi bir strateji önerilmemektedir (1B).

2.4.6. KORTİKOSTEROİDLER

Septik şokta yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamayan hastalarda tedaviye düşük doz steroid eklenmelidir. Vazopressör cevapsız septik şoklu (sıvı resisitasyonu ve vazopressöre rağmen hipotansiyon) hastaları içeren Fransa‘ da yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışma, kortikosteroid tedavisi ile relatif adrenal yetmezlikli hastalarda mortalite oranlarının azaltılabildiğini ve şokun bariz bir şekilde tersine çevrilebildiğini göstermiştir (92).2012 sepsis kılavuzunda steroid dozu 200 mg IV hidrokortizon olarak belirtilmiştir. Bu düşük doz steroid tedavisinin infüzyon şeklinde uygulanması önerilmiştir, çünkü birçok randomize çalışmada bolus uygulamaların belirgin hiperglisemi ve hipernatremiye neden olduğu gösterilmiştir (133).

Tablo 9 2012 Sepsis Klavuzu

Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen OAB hedef değere ulaşamazsa İV hidrokortizon tedavisi başlanmalıdır. Hidrokortizon dozunun üst sınırı 200mg/gün olmalıdır (1C).
Hidrokortizon alan septik şoklu yetişkinlerde alt tipleri ayırt etmek için ACTH stimülasyon testi önerilmez (2B).
Vazopressör kullanımına ihtiyaç kalmayınca steroid tedavisi azaltılmalıdır (2D)
Bolus şeklinde hidrokortizon uygulanması ani kan şekeri yüksekliğine neden olacağından hidrokortizonun infüzyon şeklinde verilmesi önerilir (2D).

2.4.7. KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU

Kan transfüzyonu doku hipoperfüzyonu oluştuğunda; miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama, siyanotik kalp hastalığı ya da laktik asidoz gibi sebepler yokken, erişkinlerde Hemoglobin<7.0 gr/dL olduğunda; hedef Hgb 7.0-9.0 arası olacak şekilde eritrosit transfüzyonu önerilmektedir (66).

Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoetin kullanmanın faydası saptanmamıştır. Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa laboratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için taze donmuş plazma (TDP) kullanmanın maliyeti yüksek olacağı gibi ek komplikasyonları da beraberinde getirecektir.

Sepsiste ateş, koagülasyon bozuklukları ve bizzat sepsisin kendisikanaama için risk faktörüdür. Bu nedenle trombosit replasmanında hedef değerler 2012 kılavuzunda 2008 kılavuzuna göre arttırılmıştır. Trombosit sayısı<10000/mm³ ise kanama olup olmasına bakılmaksızın, trombosit sayısı<20000/mm³ ise ve bariz kanama riski varsa trombosit verilmesi önerilmiştir.

Protein C antikoagülan sistemde bulunan trombinin trombomodulin ile birleşmesi sonucu aktive olur ve oluşan aktive protein C, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek antikoagulan etki gösterir. Bu maddenin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerinin de olduğu ileri sürülmektedir.

Tüm bu nedenlerden dolayı 2008 sepsis kılavuzunda kontrendikasyon yoksa sepsise bağlı organ yetersizliği olan ve klinik olarak yüksek ölüm riskli (tipik olarak APACHE II $\geq$ 25 veya

çoklu organ yetersizliği) rekombinant aktive protein C'yi (rhAPC) kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak, 1696 hasta üzerinde 2011 yılında yapılan PROWESS SHOCK çalışmasında rhAPC'nin septik şok hastalarında kullanımının fayda sağlamadığı gösterilmiş, aynı zamanda ilacın ciddi yan etkileri saptanmış olduğundan bu ilaç geri çekilmiş ve 2012 kılavuzunda öneriler arasına konulmamıştır.

Ağır sepsis ve septik şokta çoklu organ yetmezliği ile gidebilen yıkıcı tablonun geri döndürülebilme çabası; sıvı resusitasyonu, antibiyotik tedavisi, vazopressör ve steroid tedavisi dışında tedavi arayışlarına gidilmesine neden olmuştur. İntravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı bunlardan biridir ancak yapılan çok merkezli bir çalışmada, sepsiste IVIG kullanımının faydası gösterilememiştir (134,135).

2.4.8. GLUKOZ KONTROLÜ

Yoğun bakım ünitesine alınan ciddi sepsis ve hiperglisemili hastalara kan glikoz seviyelerini azaltmak için intravenöz insülin tedavisinin başlangıç resüsitasyonundan sonra verilmesi önerilmektedir. İntravenöz insülin alan tüm hastaların insülin infüzyon oranları not edilmeli, hastaların kan şekerleri glikoz değerleri stabilleşinceye kadar her 1-2 saatte bir, sonrasında 4 saatte bir ölçülmelidir (66).

Kan şekeri düzeyindeki ani artış ve düşüşün kritik hastalardaki etkileri düşünüldüğünde kan şekeri düzeyine ne zaman müdahale edileceği önemli bir sorudur. Cerrahi ve medikal yoğun bakım hastaları üzerinde yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi ciddi düşürmediği (141) ve NICE-SUGAR çalışmasında mortalitenin arttığı saptanmıştır (142). Birçok medikal organizasyonun dahil olduğu uzlaşıda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hipoglisemi riski ve sonuçları göz önüne alınarak kan şekerine müdahalede üst sınır 180 mg/dl olarak belirlenmiştir (143,144). Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzunda kan şekeri müdahale değeri 150mg/dL'den 180 mg/dL değerine yükseltilmiştir.

Tablo 10 2012 Sepsis Klavuzu

Glisemik kontrol :

Ardışık 2 kez kan şekeri > 180 mg/dl ise kan şekeri protokolü uygulanmalı hedef kan şekeri düzeyi ≤ 180 mg/dl olmalıdır (1A).

Kan şekeri takibi 1-2 saatte bir kş düzeyi stabilleşince 4 saatte bir yapılmalıdır (1C).

Yatak başında kapiller kan ile elde edilen glukoz düzeyleri dikkatli yorumlanmalıdır,ölçümler plazma glukoz değerlerini doğru yansıtmayabilir (UG.).

2.4.9. BİKARBONAT TEDAVİSİ

Sepsiste hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu ($\text{pH} \geq 7,15$ olduğu süreç) tedavi ederken hemodinamiyi iyileştirmek veya vazopressor gereksinimini azaltmak için bikarbonat kullanılmamalıdır (66).

Tablo 11 2012 Sepsis Klavuzu

Bikarbonat tedavisi :

Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu ($\text{pH} \geq 7,15$ olduğu süreç) tedavi ederken hemodinamiyi iyileştirmek veya vazopressör gereksinimi azaltmak için bikarbonat kullanmamalıdır (2B).

2.4.10. DERİN VEN TROMBOZU PROFİLAKSİSİ

Derin Ven Trombozu (DVT) profilaksisi alan ciddi sepsisli hastaların kontrendikasyonu yoksa (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda intraserebral hemoraji gibi) günlük düşük molekül ağırlıklı heparin ya da günlük 2 yada 3 kez uygulanan düşük doz anfraksiyone heparin alması önerilmektedir (66).

Yoğun bakımda tedavi gören hastalar derin ven trombozu (DVT) açısından risk altındadır. Tüm hastalara DVT profilaksisi uygulanmalıdır(149). Profilakside hangi ilaç grubunun kullanılacağına karar vermek zordur.

2012 sepsis kılavuzunda cilt altı DMAH tercih edilmeli,kreatin klirensin 30 mL/dk'nın altında olduğu hastalarda Deltaparin veya böbrekten atılımı az olan DMAH veya UFH verilmelidir.

Tablo 12 2012 Sepsis Klavuzu

Derin ven trombozu profilaksisi :

Ciddi sepsisli hastalara VTE profilaksisi uygulanmalıdır (1B).

Cilt altı DMAH tercih edilmelidir.(UFH günde 2 kez uygulandığı hastalarda (1B),UFH günde 3 kez uygulandığı (2C)

Kreatinin klirensinin 30ml/dk nın altında olduğu hastalarda deltaparin (1A) veya böbrekten atılımı az olan DMAH (2C) veya UFH (1A) verilmelidir.

Heparin kullanımı için kontreendikasyonu olan hastalara farmakolojik tedavi uygulanmamalıdır (1B).

Heparin kullanımı için kontreendikasyonu olan hastalarda basınç çorapları veya aralıklı basınç cihazı gibi mekanik profilaktif araçlar kullanılmalıdır (2C).

Kanama riski azalınca farmakoprofilaksi başlanmalıdır (2C).

Yüksek DVT riski olan hastalarda ilaç ve mekanik tedavi birlikte kullanılmalıdır (2C).

2.4.11 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

Sepsisteki hastalar açısından önemli bir diğer konu renal replasman tedavisidir. Hemodinamik parametrelerin çok oturmuş olmadığı bu hasta grubunda hangi renal replasman yönteminin seçilebileceği merak konusudur. Yapılan iki ayrı metaanalizde sürekli ve aralıklı renal replasman tedavileri arasında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (147, 148).Sürekli ve aralıklı renal replasman tedavilerinin mortalite üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada iki yöntem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (149). Bu nedenle gerek 2008 gerekse 2012 sepsis kılavuzunda aralıklı hemodiyaliz ve sürekli venovenöz hemofiltrasyonun (SVVH) benzer değerde olduğu,sadece hemodinamik olarak unstabil hastalarda SVVH seçilebileceği belirtilmiştir.

Tablo 13 2012 Sepsis Klavuzu

Renal replasman tedavisi :

Akut böbrek yetersizliğinde,hemodinamik stabilite durumunda veno-venöz hemofiltrasyon (SVVH) ve aralıklı hemodiyaliz eşit etkinliktedir (2B).Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda SVVH sıvı dengesinin sağlanmasında daha uygundur (2D).

2.4.12 BESLENME

Sepsiste beslenme, tedavinin köşe taşlarından birini oluşturur. Enteral beslenmenin GiS mukozasını koruyucu, bakteriyel translokasyonu ve organ disfonksiyonunu önleyici etkisi mevcuttur. Yüksek kalori ile erken enteral beslenme üzerinde yapılan çalışmalar birbiri ile çelişkili olup bu konudaki çalışmalar yeterlidedir (154-155). Bu nedenle ağır sepsis ve septik şokun ilk haftasında üst limit 500 kcal/gün olacak şekilde düşük doz beslenme mantıklı olacaktır.

Sepsiste beslenme ile ilgili yapılan birçok çalışmada; parenteral beslenme, IV glukoz kullanımı ve enteral beslenme karşılaştırılmış, parenteral beslenme ile daha fazla enfeksiyöz yan etki geliştiği saptanmıştır (154, 156-157).

Casaer ve ark.'nın (158) yürüttüğü çalışmada erken parenteral beslenmenin hastane kalış süresi, yoğun bakımda kalma süresini uzattığı ve dahafazla erken enfeksiyona neden olduğu saptanmıştır. Normalde arginin, glutamin, omega-3 yağ asitleri bağışıklık sistemini modifiye eder. Yapılan dört ayrı metaanaliz sonucunda immunomodülatör ile beslenmenin medikal ve cerrahi hastalarda mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (159-160). Sepsiste arginin kullanımı, bilakis vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olabileceğinden önerilmemektedir (161, 162).

Tablo 14 2012 Sepsis Klavuzu

Beslenme :

Ağır sepsis veya septik şok tanısı konduktan sonra ilk 48 saatte oral veya enteral ile beslenmelidir (2C). Tedavinin ilk haftasında düşük dozda beslenmelidir, tolere ederse artırılmalıdır (2B). İlk bir hafta tek başına TPN veya enteralle parenteral beslenme yerine N glukoz ile beraber enteral beslenmelidir (2B). Ağır sepsiste immunomodülatör içeren besinler kullanmamalıdır (2C).

2.4.13 SEDASYON

Sepsiste olup mekanik ventilatör desteği alan hastalarda can alıcı birdiğer konu nöromuskuler blokorlerle (NMB) ilgilidir. NMB uygun şekilde kullanılırsa göğüs duvarı kompliyansını artırır, tepe hava yolu basıncını düşürür ve hastanın ventilatörle boğuşmasını önler (145). Mekanik ventilatöre bağı hastalar üzerinde yürütölen bir çalışmada günlük uygulanan sedasyon tatilinin mekanik ventilatörde ve yoğun bakımda kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir (146).

2012 sepsis kılavuzunda aralıklı bolus veya infüzyon şeklinde minimal düzeyde sedasyon uygulanması, hedefe ulaşmak için ilaç dozunun titre edilmesi önerilmiştir. Mümkünse nöromuskuler blokerlerden kaçınılması, devamlı infüzyon uygulanan hastalarda “train-of-four” ile blok derinliğini monitorize edilmesi gerektiğı belirtilmiştir. NMB’lerin PaO₂/FiO₂ <150 olan erken ARDS tanısına sahip hastalarda 48 saatten kısa süre kullanılması gerektiğı belirtilmiştir.

Tablo 15 2012 Sepsis Kılavuzu

Sedasyon, analjezi, nöromuskuler blokaj (NMB):

Aralıklı bolus veya infüzyon şeklinde minimal düzeyde sedasyon uygulanmalıdır. Hedefe ulaşmak için dozu titre edilmelidir (1B).

Mümkünse nöromuskuler blokerlerden kaçınılmalıdır. Devamlı infüzyon uyguladığınızda ‘train-of four’ ile blok derinliği monitorize edilmelidir (1C).

P02/Fi02 oranı <150 olan erken sepsis nedenli ARDS’ de NMB <48 saat kullanılır (2C).

2.4.14. ÜLSER PROFİLAKSİSİ

Kritik hastalara stres ülser profilaksisinin de uygulanması gerekir. Çalışmalar, stres ülser profilaksisi uygulamanın yoğun bakım hastalarında üst gastrointestinal sistem (GIS) kanama oranını %20-25 azalttığını göstermiştir (150-151). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizdeki veriler GiS kanamasında proton pompa inhibitörü kullanımının H2 blokerlere göre çok daha etkili olduğunu desteklememektedir (152, 153).

Tablo 16 2012 Sepsis Klavuzu

Stres ülser profilaksisi :

Kanama riski olan ciddi sepsisteki hastalara H2 bloker veya PPI (1B) profilaksisi uygulanmalıdır.

Stres ülser profilaksisinde PPI tercih edilmelidir (2D). Risk faktörü yoksa profilaksisi verilmemelidir (2B).

2.4.15 MEKANİK VENTİLYASYON

Ağır sepsisteki hastalarda mekanik ventilator ihtiyacı olabilir. Mekanik ventilator ayarları özellikle akut solunum sıkıntısı sendromu(ARDS) gelişen hastalarda çok önemlidir. Yakın zamanda ortaya konan Berlin tanımlamasına göre akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS olarak bilinen tanımların yerini hafif, orta ve ağır ARDS tanımı almıştır. Bu tanımlardaki PaO₂/FiO₂ değerleri sırası ile ≤ 300 mmHg, ≤ 200 mmHg, ≤ 100 mmHg, olarak belirlenmiştir (137). Birçok metaanalizde ARDS'de basınç ve volüm kontrolü sağlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (138,139)

2012 sepsis kılavuzunda mekanik ventilator uygulanan ARDS hastalarında; TV hedef değeri 6 mL/kg, plato basıncı üst sınırı ≤ 30 cmH₂O olarak belirlenmiş ve ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP kullanılması önerilmiştir. Şiddetli dirençli hipoksemisi olan hastalarda recruitment manevralarının, PaO₂/FiO₂ oranı ≤ 100 mmHg olan ARDS hastalarında ise prone pozisyonunun uygulanabileceği belirtilmiştir.

Aynı kılavuzda doku hipoperfüzyon bulguları olmayan ARDS hastalarında konservatif sıvı stratejisi önerilirken, rutin monitorizasyon için pulmoner arter kateterinin kullanımı önerilmemektedir.

Mekanik Ventilatördeki (MV) tüm hastaların, kontrendikasyon olmadığı sürece yatak başının 30-45° arasında tutulması weaning protokolu uygulayarak düzenli spontan solunum denemesi yapılması önerilmektedir. Daha önceki çalışmalar ışığında sepsise bağlı ARDS gelişen hastalarda alveoler ödemin reabsorbsiyonunu hızlandıracağı düşüncesi ile yardımcı tedavi olarak beta adrenerjik agonistler kullanılmaktaydı (140). 2012 kılavuzunda bronkospazm yokluğunda ARDS hastalarında beta-2 agonist kullanımı önerilmemektedir.

Tablo 17 2012 Sepsis Klavuzu: Mekanik Ventilasyon

ARDS TV hedefi 6 ml/kg olmalıdır (1A).
Plato basıncı üst limiti ≤ 30 cmH ₂ O (1B).
Ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP kullanılmalıdır (1B).
Şiddetli dirençli hipoksemisi olan hastalarda recruitment manevraları uygulanmalıdır (2C).
Prone pozisyonunun PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg olan hastada uygulanabilir (2B).
Kontreendikasyon olmadığı sürece MV'deki hastaların yatak başı (30-45) tutulmalıdır (1B). Hafif - orta derecede hipoksemik hastalarda non-invazif mekanik ventilasyon kullanılabilir (2B). Weaning protokolü ve düzenli spontan solunum denemesi kullanılmalıdır (1A).
ARDS' li hastalarda rutin monitorizasyon için pulmoner arter katateri kullanılmamalıdır (1A). Doku hipoperfüzyon bulguları olmayan ARDS hastalarında konservatif sıvı stratejisi kullanılmalıdır (1A).
Ekspirasyon sonunda akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP kullanılmalıdır (1B).
Sepsis kaynaklı ARDS' de bronkospazm gibi çok özel bir endikasyon olmadığı sürece beta 2 agonist kullanılmamalıdır (1B).

Tablo 18 2012 Sepsis Klavuzu

Kan ürünleri kullanımı; Hb düzeyi <7 g/dl ise hedef seviyesini 7,0-9,0 g/dl yapacak şekilde eritrosit süspansiyonu (ES) ver(1B).Özel durumlarda daha yüksek seviyeleri gerekebilir. (örn.MI, ciddi hipoksemi, akut kanama siyanotik kalp hastalıkları veya laktik asidoz olması durumunda).
Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoetin kullanılmamalıdır (1B). Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa labaratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için TDP kullanmamalıdır (2D). Antitrombin tedavisi kullanmamalıdır (1B).
Aşağıdaki durumlarda trombosit verilmelidir (2D).
Trombosit sayısı <10000/mm ³ ise kanama olup olmamasına bakılmaksızın, Trombosit sayısı <20000/mm ³ ise ve bariz kanama riski varsa, Cerrahi ve invaziv girişimlerde yüksek trombosit sayısı (≥50000/ mm ³) gerekir.
Aktive protein c : Rekombinat İnsan Aktive Protein C (rhAPC) kullanımı önerilmemektedir.
İmmunglobulin : İV. immunglobulin kullanımı önerilmemektedir(2B).
Selenyum : İV. selenyum kullanımı önerilmemektedir(2C).

2.4.16.Ağır Sepsiste Diğer Destekleyici Tedaviler

Benzer şekilde güçlü bir antioksidan olan selenyumun antioksidan etkisinden faydalanılmak istenmiş, ancak yapılan bir hayvan çalışmasında septik şokta (selenyum kullanımının; antibiyotik ihtiyacını azaltmadığı sepsis-related organ failure score (SOFA) skorunda anlamlı düzeyde düşüşe neden olmadığı gösterilmiştir (136). İnsanlar üzerinde henüz böyle bir çalışma yapılmadığı için, selenyumun septik şoktaki hastalarda etkisi belirgin değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı 2012 sepsis kılavuzunda sepsisteki hastalarda immunglobulin ve selenyum kullanımı önerilmemektedir.

2.5. SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun bakım ünitelerinde skorlama sistemleri birçok amaçla kullanılmaktadır; yoğun bakım tedavisi gerektiren hasta gruplarının tanınmasını kolaylaştırmak, klinik araştırmalara dahil edilecek hasta gruplarının tanımlanmasını kolaylaştırmak, yoğun bakım ünitelerini performans açısından birbirleri ile karşılaştırmak, değişik zaman dilimlerinde aynı yoğun bakımın performansını değerlendirmek herhangi bir hastanın tedavisini düzenlemek ve takip etmek için kullanılır.

2.5.1. APACHE II SKORU

Knaus ve arkadaşları tarafından 1981 yılında tanımlanan ilk APACHE sistemi aynı ekip tarafından basitleştirilerek ve modifiye edilerek günümüzde çok yaygın olarak kullanılan APACHE II sistemi oluşturulmuştur. Bu model 13 hastanede 5815 medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilmiştir (93).

Bu sistem 12 fizyolojik parametre ile birlikte Akut fizyoloji skoru, yaş, daha önceki sağlık durumu ve Glaskow Koma Skalasını (GKS) (Tablo:6) değerlendirerek hastalık şiddetinin değerlendirilmesini sağlar. Fizyolojik parametreler 0-4 arasında puanlanırken, ölçülen GKS değeri 15'ten çıkartılarak elde edilen rakam skorlamada kullanılmaktadır. Sistemde yer alan 12 fizyolojik parametre için hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünden sonraki ilk 24 saat içerisinde kaydedilen en kötü değerleri kullanılmaktadır ve bunların hepsinin mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir (94). Teorik olarak en yüksek skoru 71 olmakla birlikte, 50'nin üzerinde pek görülmemektedir. Toplam skor mortalite ile paralellik gösterir. Örneğin; skor 10 ise mortalite %10, 20 ise %20, 30 ise %40, 35 ise %75 olarak tespit edilmiş (93).

APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik hastalık durumudur (94).

- A. Total Akut Fizyolojik Skor: (Tablo 20) 12 parametrenin puanları toplamıdır.
- B. Yaş Skoru: Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş. 45-54 yaş. 55-64 yaş. 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve her birine puan verilir (Tablo 21).
- C. Kronik Sağlık Skoru (Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi) (94).
- D. a: Nonopere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postoperatif hastalarda=5 puan
- E. b: İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postoperatif hastalarda=2 puan

- F. Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün supresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliğinin karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.
- G. Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da kesinleşmiş pulmoner hipertansiyon.
- H. Kardiyovasküler: Evre IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).
- I. Solunum yetersizliği: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ya da şiddetli hareket kısıtlanmasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).
- J. Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodialize giren hastalar.
- K. İmmün yetersizlikli hasta: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmüsupresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) Lenfoma, ARDS (94).

Tablo 19 Total Akut Fizyolojik Skor

Parametreler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal ateş	>41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
OAB (mmhg)	160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-60	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenasyon a-)FİO ₂ >50 ise PAO ₂	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b-)FİO ₂ <0,5 ise PAO ₂	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel Ph	>7,7	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,33-7,49	-	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serum K ⁺ (mEq/L)	>7	6-6,69	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	<2,5
Serum NA (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-		111-119	<110
Kreatinin (%mg)(aby varsa X2)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	<0,6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	<1
HCO ₃	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

Tablo 20 Apache II Yaş Skoru

YAŞ	PUAN
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Tablo 21 Glaskow Koma Skalası

		GKS	
GÖZ AÇMA (G)		SÖZEL YANIT (S)	MOTOR YANIT (M)
SPONTAN AÇIK	4	ORYANTE	5
SÖZLÜ UYARANLA	3	DEZORYANTE	4
AĞRILI UYARANLA	2	UYGUNSUZ CEVAP	3
YANIT YOK	1	ANLAMSIZ SESLER	2
		YANIT YOK	1

Toplam puan: G+S+M=15

2.5.2. SOFA SKORU

Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi- 1996 (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score): Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, ‘ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi’ olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer (96). Altı organ sistemi 0-4 arasında puanlanır (Tablo 8). Skor son 24 saat içinde en kötü değere göre verilir. Ölçülemeyen değer varsa en yakın ölçüme göre puan verilir. Toplam skor en fazla 24 olur. Kardiyovasküler sistemdeki yetersizlik adrenallerik ajan gereksinimine ve doza göre puanlanmıştır. SOFA skoru 3 puan olduğunda sistem için organ yetersizliği olarak tanımlanır (97). Yüksek SOFA skoru artmış mortalite ile ilişkilidir.

Tablo 22 SOFA Skoru

SOFA puanı	0	1	2	3	4
Solunum (PA02/FiO2)	>400	301-400 Solunum desteği var/yok	201-300 Solunum desteği var/yok	101-200 Solunum desteği var	<100 Solunum desteği var
Koagülasyon (trombosit sayısı*103/mm3)>	>150	101-150	51-100	21-50	<20
Karaciğer (biluribin mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler (hipotansiyon mmhg, ilaçlar qg/kg/dk)	OAB>70	OAB<70	Dopamin<5 veya dobutamin herhangi bir doz	Dopamin>5 veya epinefrin ≤0,1 veya norepinefrin≤0,1	Dopamin>15 veya epinefrin >0,1 veya norepinefrin>0,1
Böbrek (kreatinin mg/dl veya idrar volümü) ml/gün	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500ml/gün	>5 veya <200 ml/gün

Adrenallerik ilaçlar en az 1 saat süreyle verilmelidir.(doz mikrogram/kg/dk)

2.5.3 QUICK SOFA SKORU

Quicksofa – hızlı SOFA, YBÜ dışında ve acil serviste diğer skorumlara göre daha başarılı ve kolay uygulanabilir bir skorumdır. 3 kriterden 2 sinin olduğu hastalar pozitif kabul edildi. YBÜ’de de SIRS’a göre hastane içi mortaliteyi öngörmekte daha başarılı olarak belirlenmiş. YBÜ dışındaki grupta hastane içi mortalite; qSOFA>2 olan hastalarda qSOFA<2 olanlara göre 3-14 kat daha fazla olarak izlenmiş.

Tablo 23 2016 Sepsis Klavuzu: Basitleştirilmiş Yeni Kriterler– qSOFA-quick SOFA

Hipotansiyon ≤ 100 mmHg	1 puan
Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13	1 puan
Takipne ≥ 22 /dk	1 puan

3. BİYOMARKERLAR

3.1. CRP

C-reaktif protein hepatositler tarafından sentezlenir. Enfeksiyona veya doku enflamasyonuna cevap olarak CRP üretimi özellikle IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından uyarılır (71). Sağlıklı bireylerde kandaki seviyesi 10 mg/L' den azdır, bununla beraber enfeksiyon durumunda bu seviye ilk 6-8 saatte artar ve yaklaşık 48 saat sonra tepe noktası olan 350-400 mg/L' ye ulaşır (72). CRP klasik kompleman yolunu aktive eder ve fagositik hücrelerin fonksiyonunu düzenler. CRP'nin in vivo olarak tam fonksiyonu bilinmemesine rağmen bu özellikleri enfeksiyon ajanlarının ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda rol aldığını düşündürmektedir (73,74).

3.2.PRESEPSİN

Presepsin CD 14 ün N terminal ucunda bulunan lipopolisakkarid ve lipopolisakkarid bağlı protein için reseptör görevi gören, 13 – kDa ağırlığında bir proteindir. Presepsin özellikle sepsisli hastaların kanında yüksek olan bir protein olarak tanımlandı. Presepsinin üretim mekanizmalarından biri bakteriyel fagositozla ilişkilidir. Presepsin sekresyonu granülositlerin lizozomal enzimleri ile CD 14 membranının bölünmesi ile ortaya çıkar. Presepsin seviyelerin ölçümü sepsisin tanısı, şiddeti ve klinik yanıtı izlemede yararlıdır. Presepsin IL-6 ve PCT ile karşılaştırıldığında sepsis için daha spesifik ve sensitif bir markerdir. Sepsisli hastalarda kanda PCT ve CRP'den daha hızlı yükselir.

3.3.LAKTAT

Kan laktat seviyesi septik şok sırasında yetersiz perfüzyonun veya anaerobik metabolizmanın en iyi göstergelerinden biridir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması sonucu laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi de laktat düzeylerini yükseltmektedir. Laktat düzeyinin >1 mmol/L olması hiperlaktatemi olarak değerlendirilir. Laktat düzeyi prognozla yakından ilişkilidir.

3.4.MİX VENÖZ O₂ SATURASYONU

Dokuların oksijen tüketiminin göstergesidir. Numune pulmoner arter proksimal porttan alınır. Pulmoner kateterizasyonu gerektirir. Normal değeri SvO₂ = %75. Sepsiste mix venöz o₂ saturasyonu artar.

4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif olarak hazırlanmış olup 06/2014 – 06/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine başvuran 18 yaş üstü yetişkinlerden, acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda sepsis, ciddi sepsis, septik şok tanısı alan ve yoğun bakım ünitesine alınan CVP amaçlı santral juguler venöz kateter takılan hastalardan elde edilen bilgiler ile hazırlanmıştır. Hastaların yanı sıra yaş ve cinsiyet açısından mümkün olduğunca benzer ve acil yoğun bakımda yatan enfeksiyon bulguları tespit edilmeyen hastalardan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmamıza 35 sepsis, 6 ciddi sepsis, 41 septik şok ve 66 kontrol hastası dahil edildi.

4.1. OLGU SEÇİMİ

Hastalar Uluslararası Sepsis Konferansı kriterlerine uygun olarak seçildi. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok grubu olarak üçe ayrıldı. Onsekiz yaş altı hastalar, gebeler, travma hastaları dışlandı. Kontrol grubu yine acil yoğun bakımda yatan enfeksiyon bulgusuna sahip olmayan hastalar arasından seçildi.

4.2. MATERYALLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Çalışma grubuna alınan hastalar acil servis ve acil yoğun bakım servisine yatışından itibaren isim, telefon, yaş ve demografik verileri, TA, ateş, nabız, beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, idrar çıkışı, aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total bilirubin test sonuçları ile kan gazı analizi (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃) ve GKS standart formlara kaydedildi. Hastaların APACHE II ve SOFA skorları hesaplanarak kaydedildi. Hastane yatış süresi ve 28 günlük mortalitesi kaydedildi. Taburcu olan hastaların mortalitesi ve hastaneye yeni başvurularının takibi 28. gün telefonla ulaşılarak öğrenildi. Hastalara sepsis, ciddi sepsis veya septik şok tanısı konulduktan sonra EDTA'lı tüpe 3cc periferikvenöz kan alındı. Alınan kanlar bir saat içinde 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80C' de saklandı. Kontrol grubunda da 3cc periferikvenöz kan EDTA' lı tüpe alınarak bir saat içinde 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80⁰C' de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü. Hasta ve kontrol olmak üzere toplam 148 kişiden elde edilen bilgiler MS Office Excel programına girilerek veri kümesi oluşturuldu. Çalışma için belirlenen örneklem büyüklüğü için güç analizi yapılmadı. Süre kısıtı nedeniyle belirlenen süre içerisinde çalışma için belirlenen kriterleri sağlayan vakaların tamamı çalışmaya dahil edildi.

4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analizler için belirlenen tüm değişkenler için tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. İsimsel ve sıralı ölçekli değişkenler sıklık ve yüzde oranı ile; oransal ölçekteki değişkenler ise ortalama±ss (medyan, min, maks) şeklinde tablo ve grafikler kullanılarak sunuldu. Oransal ölçekli sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kontrol edildi. Buna göre yalnızca yaş, CRP ve APACHE skorlarının normal dağıldığı ($p>0,05$) anlaşıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için parametrik durumlarda Student t-testi, parametrik şartları sağlamayan değişkenlerin karşılaştırması için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Çoklu gruplar için yalnızca parametrik olmayan Kruskal-Wallis varyans yöntemi tercih edildi. Çünkü sepsise bağlı alt gruplarda yeterli sayıda gözlem yoktu. Kategorik değişkenlerin arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltmeli ki-kare (X^2) analizi, oransal ölçekli değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Pearson veya Speraman's Rhokorelasyon analizleri kullanıldı. Prepepsin değişkeni normal dağılıma uymadığından öncelikle dönüşüm uygulanarak parametrik test yöntemleri uygulaması yapıldı. Pozitif çarpık bir dağılım gösterdiğinden çeşitli dönüşümler denendi ve $1/\sqrt{pps}$ dönüşümü kullanıldı. Bu dönüşüm ile

normal dağılım elde edildi. Bu nedenle, hasta ve kontrol grupları arasında farklılığı anlamlı bulunan presepsin için ROC analizi yapılarak ayırıcı tanı için kesim (cut-off) değeri belirlendi. Buna göre hazırlanan çapraz tablo ile epidemiyolojik tanı koyma kriter oranları hesaplandı. Anlamlı sonuçlara ilişkin bulgular ilgili grafikler ile görselleştirildi. Tablolarda kullanılan üst karakter harflerden aynı olanlar birbirinden farklı olan grupları göstermektedir. Aynı harfe sahip olan hücreler Çalışmanın tamamında yanılma payı düzeyi %5 olarak belirlenerek $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

LAKTAT düzeyinin ölçümü: radiometer copenhagen ABL 700 series isimli kan gazı analizöründe ölçüldü. Bu yöntem laktatı %13 kadar yüksek ölçüyor, ancak sonuç hematokrite göre düzeltilirse bu fark azalıyor. In vitro eritrosit glikolizi devam ettiğinden tam kanda ölçülen laktat yanlış yüksek çıkıyor; dolayısı ile hemen ölçüm yapılmayacaksa kanın soğutularak veya proteinleri presipite ettirilerek ya da glikoliz inhibitörleri eklenerek stabilize edilmesi şart.

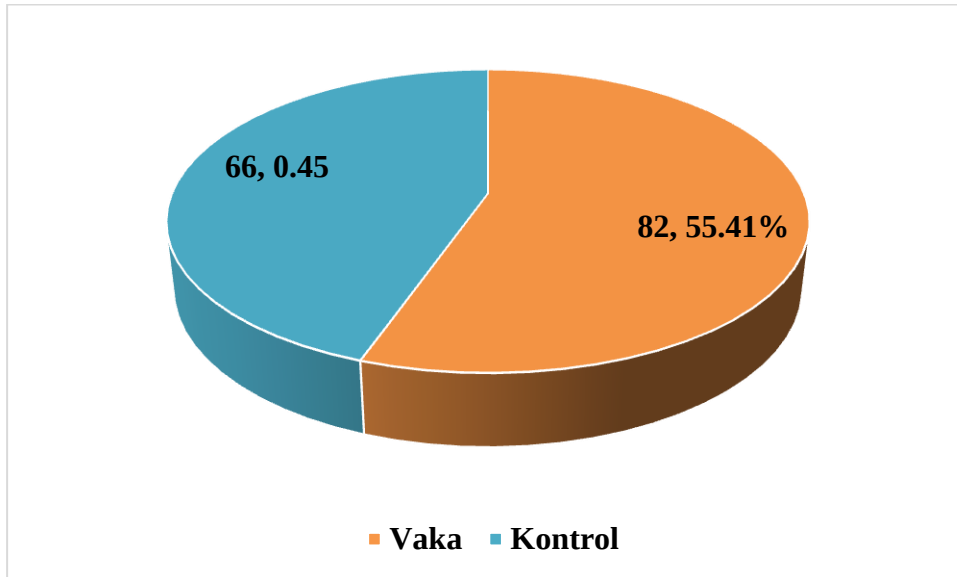
CRP düzeyinin ölçümü: CRP, türbidimetrik immunoassay prensibine göre antijen antikor reaksiyonu ölçülerek çalışıldı. Nefelometri ve türbidimetri saçılan ışığı ölçme teknikleridir. Işık saçılımı, ışığın çözelti içindeki tanecikler ile etkileşimi sonucu oluşan fiziksel bir olaydır. Saçılan ışık gelen ışık ile aynı frekanstadır. Işık saçılım yöntemleri en iyi özgün proteinlerin ve haptenlerin immünölçüm yöntemlerinde uygulanır. CRP için alınan serum örnekleri nefelometrik yöntemle (IMMAGE Immunochemistry Systems, Ireland, Beckman Coulter cihazı) çalışılabilir. Sistem, CRP'ye karşı oluşan monoklonal antikorlarla kaplı polistren partiküllerin hasta serumundaki CRP ile aglutine olması prensibine dayanır. Bu agregat formasyonunun oranı direkt olarak örnekteki CRP konsantrasyonunu verir. Ölçümlerin sonuçları cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Sağlıklı kişilerde beklenen CRP değeri 5 mg/L'nin altındadır.

PRESEPSİN düzeyinin ölçümü: EDTA'lı tüpe 3cc periferik venöz kan alındı. Alınan kanlar bir saat içinde 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80C' de saklandı. Kontrol grubunda da 3cc periferik venöz kan EDTA' lı tüpe alınarak bir saat içinde 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80C' de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü. Bio Tek El*800 Absorbance Microplate Strip Washer isimli cihazla ELİSA yöntemi ile ölçüldü. 2 saatte pik yapıyor ve yarı ömrü 4-5 saat.

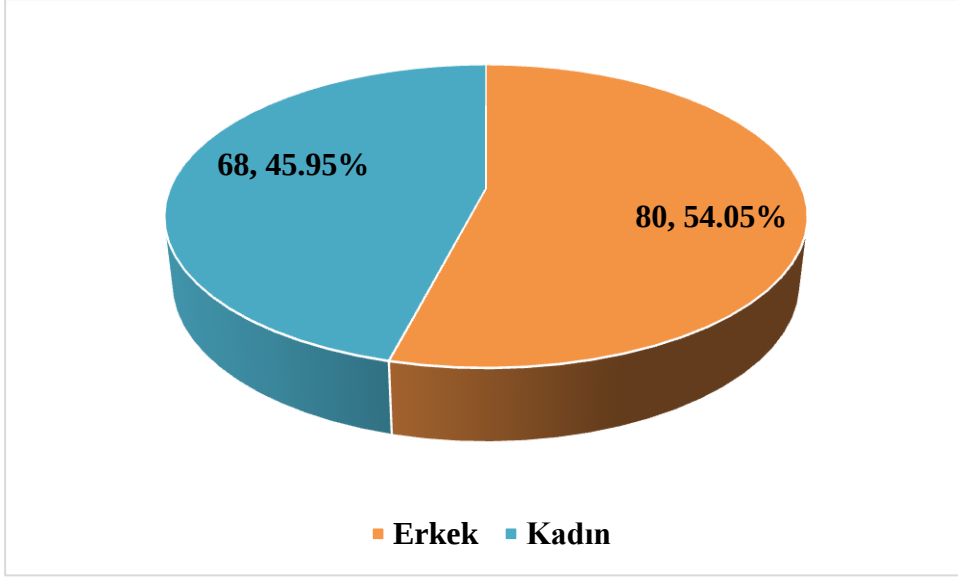
Kemoluminisent enzim immunoassay ilkesini temel alan bir pathfasttir. Presepsin antipresepsin antikorlarına bağlanır (ALP işaretli antikor ve antikorla kaplanmış magnetik taneciklerle immunkompleks yapar). Bağlanmamış ALP işaretli antikorlar giderildikten sonra kemoluminisent substrat immunkomplekse katılır. Kısa bir inkübasyon periodundan sonra enzim reaksiyonu ile parlaklık oluşturur. Sonra örnekteki presepsin konsantrasyonu ölçülür. 100Ul volümlü örneğin tahlil zamanı 17 dk dır ve tam prosedür PATHFAST analizler tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

5. BULGULAR

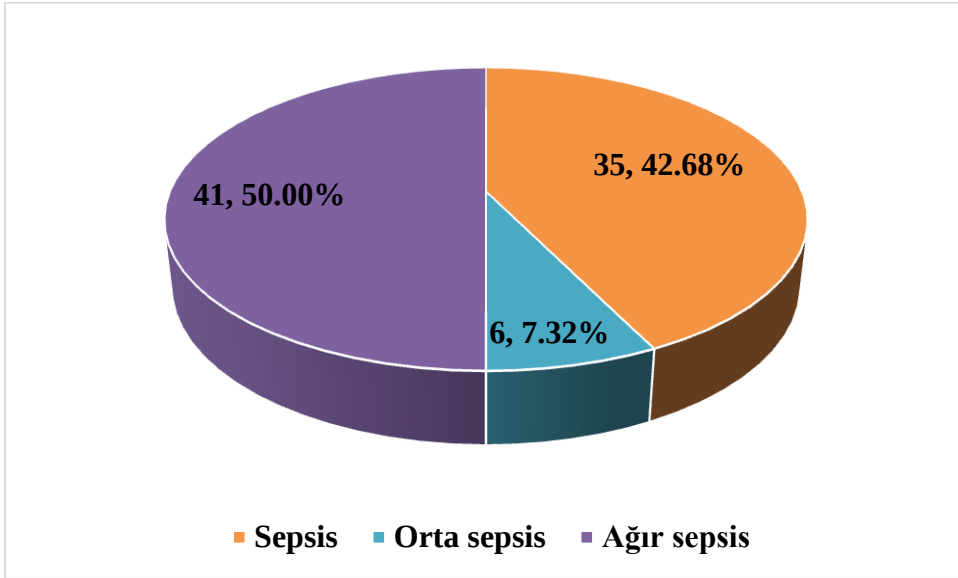
Çalışmaya alınan 148 hastanın %55,4'ü (n=82) vaka, %44,6'sı (n=66) kontrol idi (Şekil.1). Yarıdan biraz fazlası (%54,1; n=80) erkek, geriye kalanı (%45,9; n=68) kadındı (Şekil.2). Vakaların yarıya yakınında enfeksiyon odağı ürosepsis (%42,7; n=35) ve pnömosepsis (%41,5; n=34) idi. Sonra sırasıyla %4,9 oranında kolesistit+kolanjit ve diyabetik ayak+osteomyelit, %2,4 oranında menenjit ve batın apse; %1,2 oranında ise (yalnızca bir hasta) kateter lezyonu nedeniyle enfeksiyon oluşmuştu. Vakaların dokuzunda ek enfeksiyon odağı oluşmuştu. Üç hastada ürosepsis, iki hastada pnömoni ve dört hastada diyabetik ayak+cilt lezyonu+osteomyelit ek odakları görüldü. Sepsis görülen toplam 82 vaka, sepsis, orta derece sepsis ve ağır sepsis (septik şok) şeklinde 3 kategoriye ayrıldı. Büyük oranda (%50; n=41) ağır sepsis görüldü. Buna yakın oranda (%42,7; n=35) normal sepsis ve yalnızca 6 vakada (%4,1) orta derece sepsis görüldü (Şekil.3). Vakaların %87,8'inde (n=72) ek hastalık vardı. Vakaların yaklaşık yarısında (%48,8; n=40) mortalite görüldü.



Şekil 1 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grupları oranları



Şekil 2 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları



Şekil 3 Vakaların sepsis dereceleri

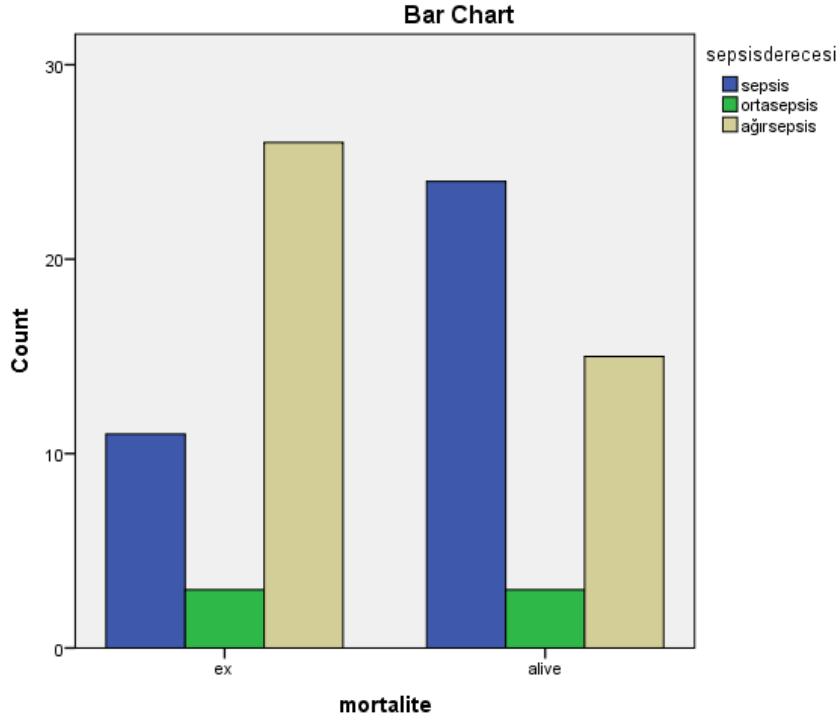
Vaka ve kontrol grupları tüm kategorik ve oransal ölçekli değişkenlere göre incelendi. Kategorik değişken olarak yalnızca cinsiyet demografik özelliği vardı ve aralarındaki ilişki anlamlı bulunmadı. Yani sepsis vakaları üzerinde cinsiyetin etkisi bulunmadı ($p=0,579$). Enfeksiyon odağı, ek odak, komorbidite ve mortalite değişkenleri kontrol grubunda olmadığından bunlar ile sepsis derecesi arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorilere düşen sıklık ve oranlar Tablo.1 ve Tablo.2’de gösterildi. Sepsis dereceleri ile cinsiyet arasında ilişki yoktu ($p=0,586$). Enfeksiyon odağı ($p=0,283$), ek odak ($p=0,286$) ve komorbiditenin ($p=0,428$) sepsis vakaları üzerinde etkisi yoktu. Ancak mortalitesepsis düzeyleri üzerinde etkiliydi ($p=0,006$). Hafif ve ağır sepsis vakalarındaki ex olan hastaların oranları arasında anlamlı fark bulundu. Ağır sepsis vakalarında mortalite oranı daha yüksekti. Aynı durum sağ kalan vakalarda tam tersiydi (Şekil.4).

Tablo 24 Çalışma Gruplarının Demografik Oranları

		Sepsis Vakaları		
		Vaka (n=82)	Kontrol (n=66)	p
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	46 (%59,1)	34 (%51,5)	0,579
	<i>Kadın</i>	36 (%43,9)	32 (%48,5)	
Enfeksiyon Odağı	<i>Pnömo-sepsis</i>	34 (%41,5)	-----	-----
	<i>Ürosepsis</i>	35 (%42,7)	-----	
	<i>Menenjit</i>	2 (%2,4)	-----	
	<i>Kolesistit+Kolanjit</i>	4 (%4,9)	-----	
	<i>YDE+Diyabetikayak+Cil+Osteomiyelit</i>	4 (%4,9)	-----	
	<i>Kateter</i>	1 (%1,2)	-----	
	<i>Batın apse</i>	2 (%2,4)	-----	
	<i>Pnömoni</i>	2 (%2,4)	-----	
Ek odak	<i>Ürosepsis</i>	3 (%3,7)	-----	-----
	<i>YDE+Diyabetikayak+Cil+Osteomiyelit</i>	4 (%4,9)	-----	
	<i>Yok</i>	73 (%89)	-----	
	<i>Var</i>	72 (%87,8)	-----	
Ek hastalık	<i>Yok</i>	10 (%12,2)	-----	-----
	<i>Ex</i>	40 (%48,8)	-----	
Mortalite	<i>Sağ</i>	42 (%51,2)	-----	-----

Tablo 25 Çalışmaya Alınan Vakaların Sepsis Derecelerine Göre Demografik Oranları

		Sepsis Dereceleri			<i>p</i>
		Hafif(n=35)	Orta (n=6)	Ağır (n=41)	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	21 (%60)	3 (%50)	22 (%53,7)	0,586
	<i>Kadın</i>	14 (%40)	3 (%50)	19 (%46,3)	
Enfeksiyon Odağı	<i>Pnömo-sepsis</i>	17 (%48,6)	3 (%50)	14 (%34,1)	0,283
	<i>Ürosepsis</i>	13 (%37,1)	1 (%16,7)	21 (%51,2)	
	<i>Menenjit</i>	0 (%0)	1 (%16,7)	1 (%2,4)	
	<i>Kolesistit+Kolanjit</i>	4 (%11,4)	0 (%0)	0 (%0)	
	<i>YDE+Diyabetik ayak +Cilt+Osteomyelit</i>	1 (%2,9)	1 (%16,7)	0 (%0)	
	<i>Kateter</i>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,4)	
	<i>Batın apse</i>	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4,9)	
	<i>Pnömoni</i>	1 (%2,9)	0 (%0)	1 (%2,4)	
	<i>Ürosepsis</i>	3 (%8,6)	0 (%0)	0 (%0)	
Ek odak	<i>YDE+Diyabetik ayak +Cilt+Osteomyelit</i>	1 (%2,9)	0 (%0)	3 (%7,3)	0,286
	<i>Yok</i>	30 (%85,7)	6 (%100)	37 (%90,2)	
	<i>Var</i>	32 (%91,4)	5 (%83,3)	35 (%85,4)	
Ek hastalık	<i>Yok</i>	3 (%8,6)	1 (%16,7)	6 (%14,6)	0,428
	<i>Var</i>	32 (%91,4)	5 (%83,3)	35 (%85,4)	
Mortalite	<i>Ex</i>	11 (%31,4) ^a	3 (%50)	26 (%63,4) ^a	0,006*
	<i>Sağ</i>	24 (%68,6) ^b	3 (%50)	15 (%36,6) ^b	

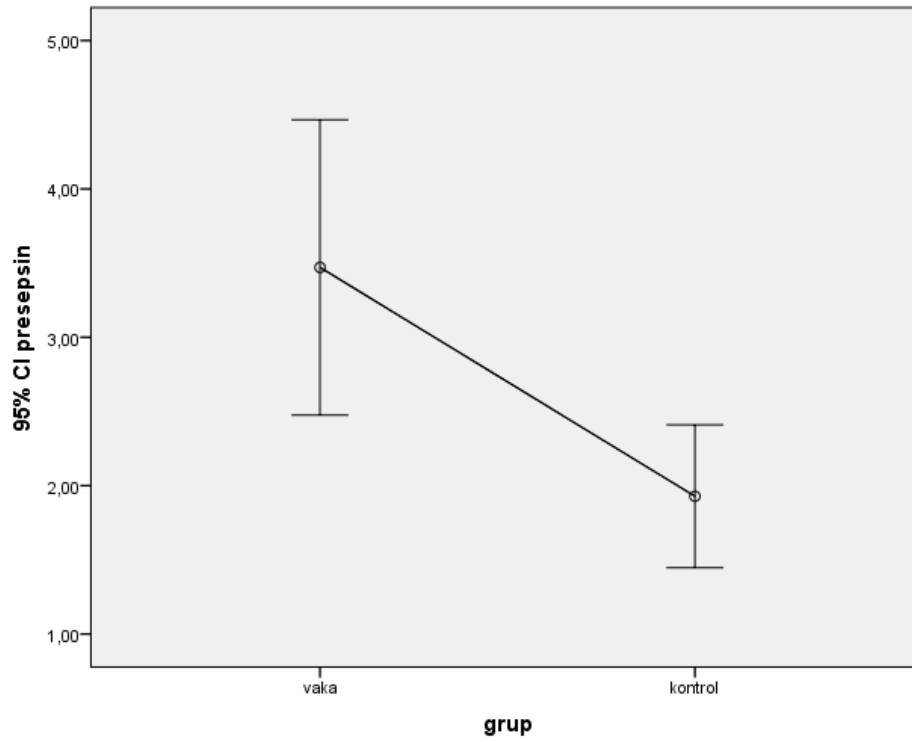


Şekil 4 Mortalite durumuna göre sepsis dereceleri

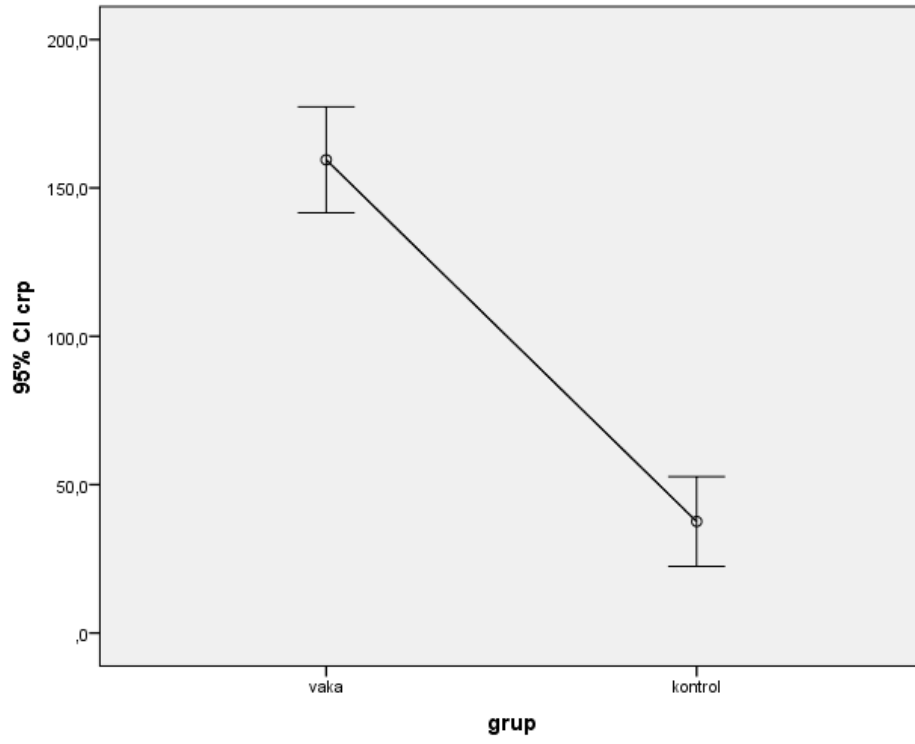
Hastaların yaşları ve biyomarker'lara göre vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapıldı. Genel yaş medyanı 69 idi. Kontrol grubunda daha düşüktü (63) ve vaka grubunda 74 idi. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Presepsin gruplar arasında anlamlı farka sahipti ($p=0,006$). Vaka grubunda $3,16\pm4,64$ iken kontrol grubunda $1,92\pm1,95$ idi (Şekil.5). CRP vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,001$). Vaka grubunda CRP düzeyi oldukça yüksekti ($159,46\pm81,28$). Kontrol grubunda yaklaşık dörtte biri düzeydeydi ($37,58\pm61,56$) (Şekil.6). Aynı şekilde laktatın da sepsis grubu üzerinde anlamlı etkisi vardı ($p<0,001$). Vaka grubunda daha yüksek laktat ortalaması vardı ($4,41\pm4,28$). Kontrol grubunda ise yarı yarıya laktat ortalaması görüldü (Şekil.7). SOFA ve APACHE II skorları gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Her iki skora için de vaka grubunda ortalamalar daha yüksekti (Şekil.8 ve 9).

Tablo 26 Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Biyomarkerların Tanımlayıcı Ölçüleri

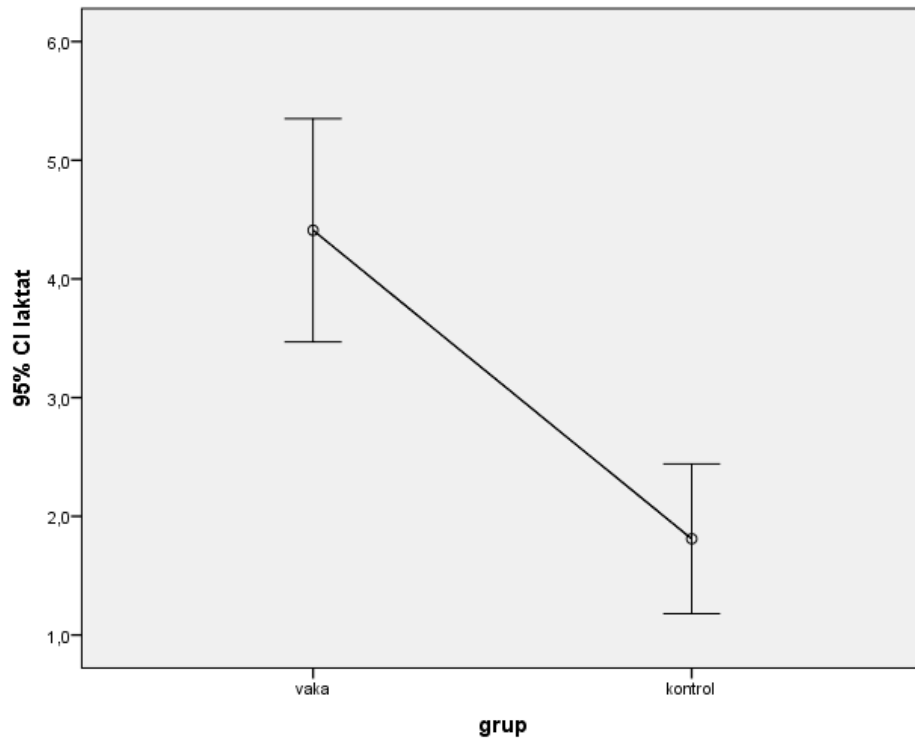
	Sepsis		<i>P</i>
	Vaka (n=82)	Kontrol (n=66)	
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)		
Yaş (yıl)	74; 28; 94	63; 21; 95	<0,001*
Presepsin (pg/mL)	3,16±4,64	1,92±1,95	0,006*
CRP (mg/L)	159,46±81,28	37,58±61,56	<0,001*
Mixvenöz	67,96±11,27		-----
O ₂ saturasyon (%)			
Laktat (mg/dL)	4,41±4,28	1,81±2,56	<0,001*
APACHE II skor	26,33±7,45	15,20±7,82	<0,001*
SOFA skor	14,13±3,99	9,45±1,91	<0,001*



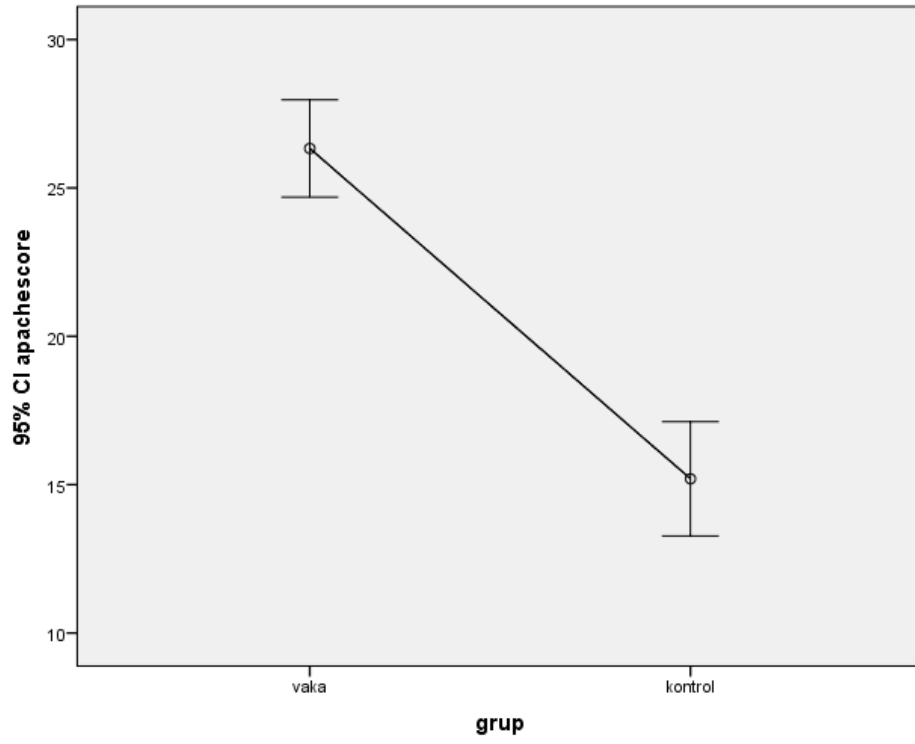
Şekil 5 Vaka ve kontrol gruplarına göre presepsin ortalamaları



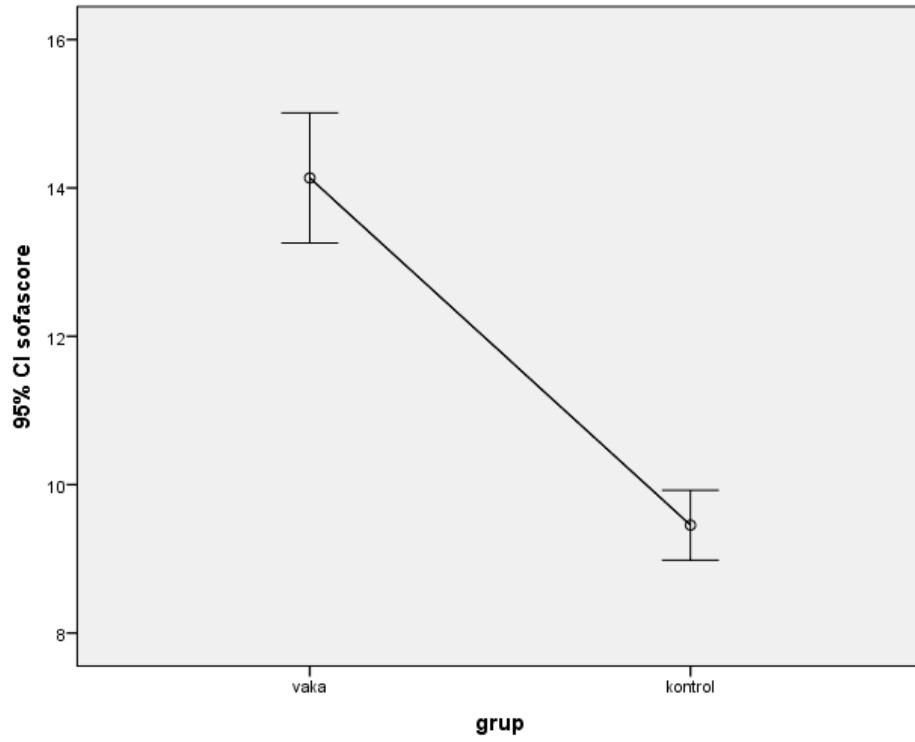
Şekil 6 Vaka ve kontrol gruplarına göre CRP ortalamaları



Şekil 7 Vaka ve kontrol gruplarına göre laktat ortalamaları



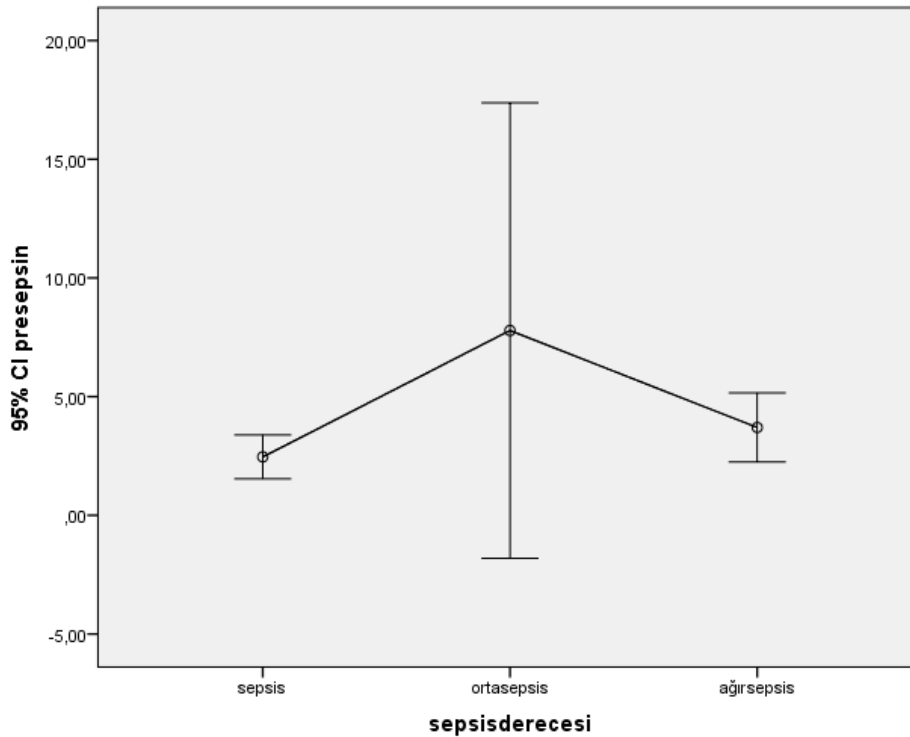
Şekil 8 Vaka ve kontrol gruplarına göre APACHE ortalamaları



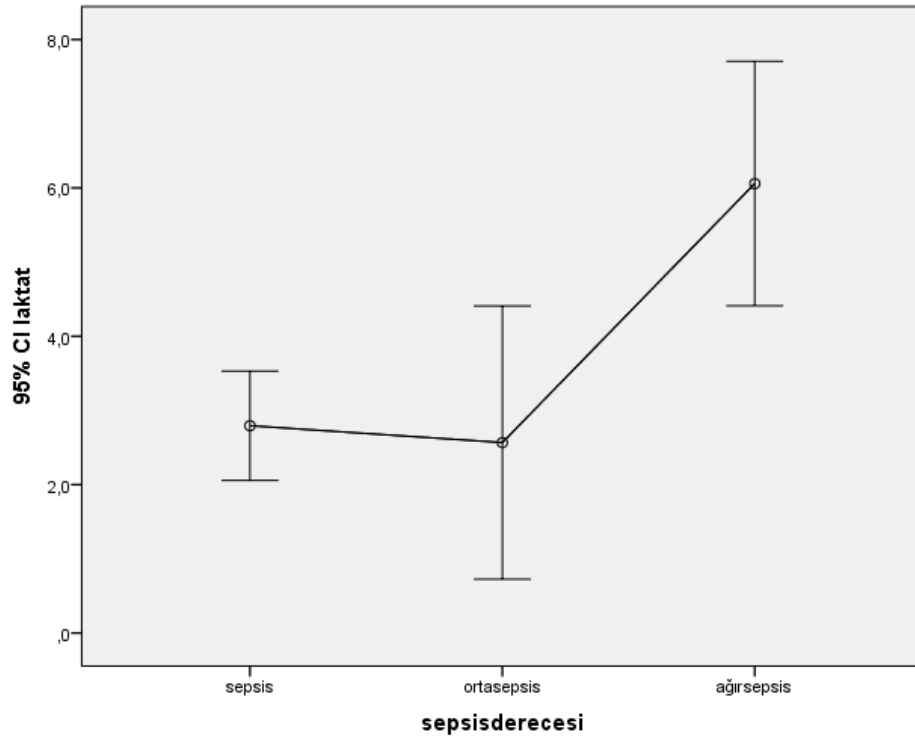
Şekil 9 Vaka ve kontrol gruplarına göre SOFA ortalamaları

Tablo 27 Sepsis Derecelerine Göre Biyomarkerların Tanımlayıcı Ölçüleri

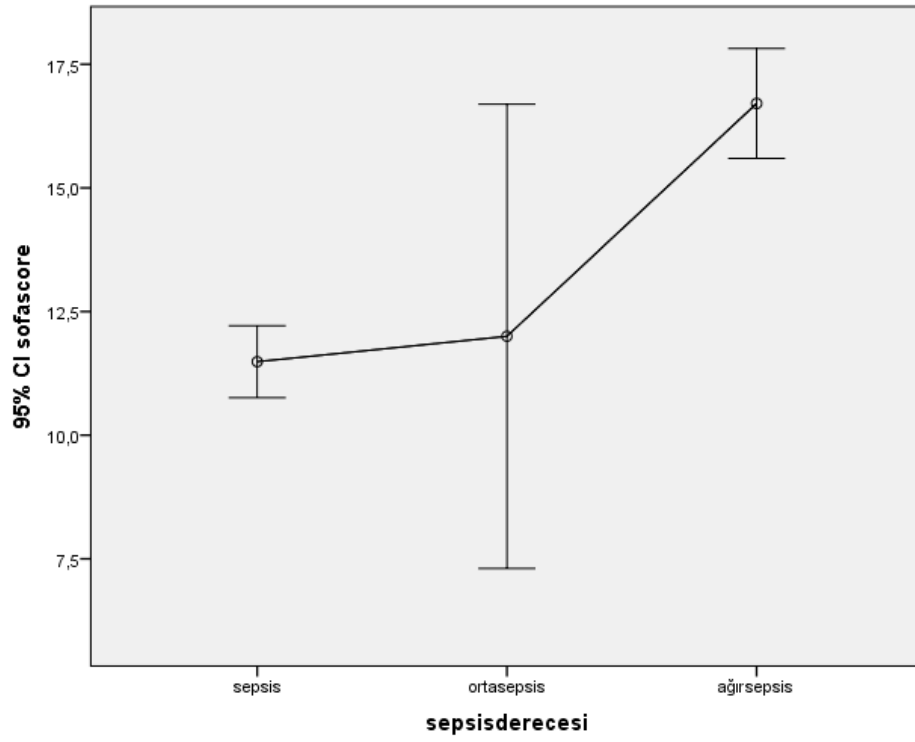
	Sepsis			<i>p</i>
	Hafif (n=35)	Orta (n=6)	Ağır (n=41)	
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)			
Yaş (yıl)	79; 28; 90	75; 46; 91	70; 36; 94	
Presepsin (pg/mL)	2,11±2,80	7,11±9,60	3,48±4,69	0,478
CRP (mg/L)	164,27±81,76	156,96±73,25	155,72±83,61	0,894
Mixvenöz	68,79±10,96	75,83±11,33	66,11±11,22	0,137
O ₂ saturasyon (%)				
Laktat (mg/dL)	2,79±2,14 ^a	2,56±1,75	6,05±5,21 ^a	0,008*
APACHE II skor	21,86±5,87 ^b	26,00±5,72	30,20±6,79 ^b	<0,001*
SOFA skor	11,49±2,12 ^c	12,00±4,47 ^d	16,71±3,52 ^{c,d}	<0,001*



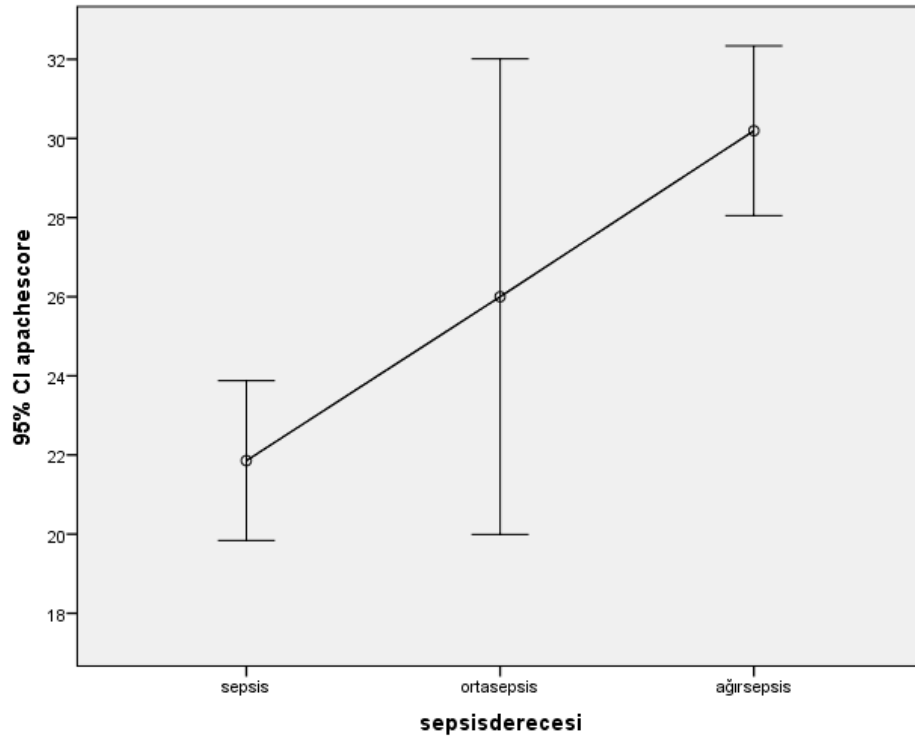
Şekil 10 Sepsis derecelerine göre presepsin ortalamaları



Şekil 11 Sepsis derecelerine göre laktat ortalamaları



Şekil 12 Sepsis derecelerine göre SOFA skoru ortalamaları



Şekil 13 Sepsis derecelerine göre APACHE II skoru ortalamaları

Presepsin markeri normal dağılım göstermediğinden ROC analizi yapabilmek için dönüşüm uygulandı. Farklı dönüşümlere göre elde edilen değerlerin yeniden normallik kontrolü yapıldı ve değerlerin tersinin karekökünün alınması ile elde edilen dağılımın normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Uygulanan ROC analizi sonucunda AUC=0,631 ve p=0,006 elde edildi (Şekil.14). Alan altında kalan alan çok yüksek değere sahip olmasa da 0,50'den büyük olması nedeniyle zayıf düzeyde ayırıcı tanı bilgisi verdi. ROC analizi sonucu dönüşüm uygulanmış değerler için kesim (cut-off) değeri 0,81 olarak tespit edildi. Bunun presepsin orijinal değerleri içerisindeki karşılığı cut-off=1,11 olarak hesaplandı. Bu değer altında ve üzerindeki ölçüm sonuçları yeniden kodlandı ve çapraz tablo elde edildi. Belirlenen kesim değeri için

Duyarlılık=%52,4

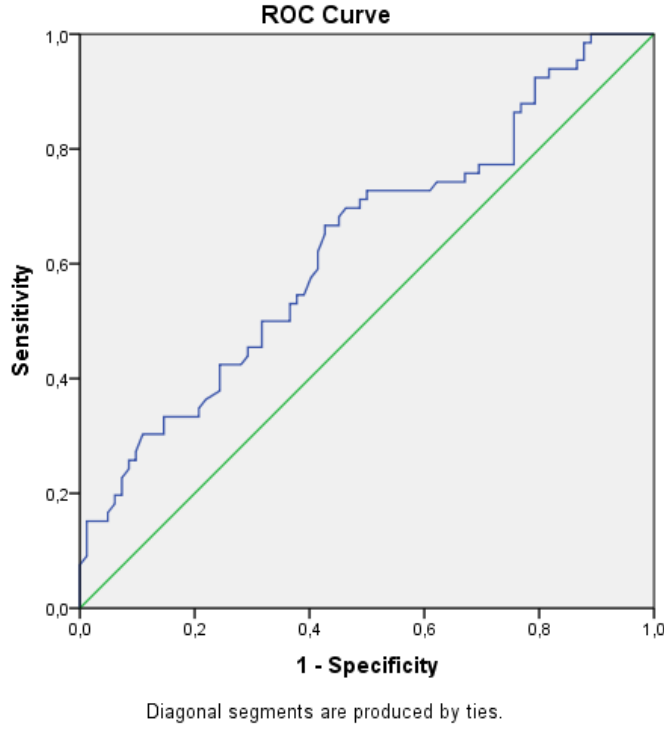
Özgüllük=%69,6

Pozitif prediktif=%68,2

Negatif prediktif=%54,1

Doğruluk=%60,1

şeklinde hesaplandı. Buna göre presepsinin sepsis hastaları için erken tanı koymada %60 düzeyinde doğruluğa sahip olduğu ve %52 oranında duyarlı olduğu görüldü.



Şekil 14 Presepsin için ROC analizi eğrisi

Vaka ve kontrol gruplarında oransal ölçekli değişkenler arasındaki korelasyonlar incelendi. Dağılımların genel olarak normal olmaması nedeniyle Spearman'sRho analizi tercih edildi. Vaka grubunda mix venöz O₂ saturasyonu ile laktat ($r=-0.40$; $p<0.001$) ve SOFA ($r=-0.285$; $p=0.009$) skoru arasında ters yönlü orta düzeyde korelasyon vardı. Yani laktat ve SOFA skoru artarken saturasyon düşüyordu. Laktat ile APACHE II ve SOFA skorları da pozitif yönlü anlamlı ilişkiye sahipti. Her iki skor ile yaklaşık %30 civarında bir korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). APACHE II ve SOFA skorlamaları arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon mevcuttu ($r=0.632$; $p<0.001$). Tüm korelasyon değerleri Tablo.5'de gösterildi.

Tablo 28 Vaka Grubunda Skorlamalar ve Biyomarkerlar Arasındaki Spearman's Rho Değerleri

Vaka Grubu	(n=82)	Presepsin	CRP	SvO ₂	Laktat	APACHE	SOFA
Yaş (yıl)	Rho	0,070	-0,131	0,164	-0,184	-0,051	-0,136
	P	0,531	0,242	0,142	0,098	0,647	0,222
Presepsin (pg/mL)	Rho		-0,002	0,044	0,096	0,60	-0,073
	P		0,983	0,694	0,389	0,593	0,513
CRP (mg/L)	Rho			-0,019	-0,053	-0,070	-0,052
	P			0,862	0,636	0,533	0,642
Mixvenöz O ₂ saturasyon (%)	Rho				-0,400*	-0,201	-0,285*
	P				<0,001	0,070	0,009
Laktat (mg/dL)	Rho					0,323*	0,293*
	P					0,003	0,007
APACHE II skor	Rho						0,632*
	P						<0,001

Kontrol grubunda yaş ile CRP ve skorlamalar arasında anlamlı korelasyon bulundu. Her üç ölçüm ile de pozitif yönlü ilişki vardı. Özellikle APACHE II skoru ile yüksek düzeyde bir korelasyon hesaplandı ($r=0,626$; $p<0,001$). Presepsin ile diğer ölçümler arasında anlamlı korelasyon görülmezken CRP ile laktat ve APACHE II skoru arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon hesaplandı. Vaka grubunda olduğu gibi APACHE II ve SOFA skorlamaları arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Sonuçlar Tablo.6'da gösterildi.

Tablo 29 Kontrol Grubunda Skorlamalar ve Biyomarkerlar Arasındaki Spearman's Rho Değerleri

Kontrol Grubu	(n=66)	Presepsin	CRP	Laktat	APACHE	SOFA
Yaş (yıl)	Rho	-0,121	0,358*	0,095	0,626*	0,289*
	P	0,334	0,003	0,448	<0,001	0,018
Presepsin (pg/mL)	Rho		0,074	0,024	-0,161	0,065
	P		0,557	0,847	0,197	0,603
CRP (mg/L)	Rho			0,441*	0,264*	0,139
	P			<0,001	0,032	0,265
Laktat (mg/dL)	Rho				0,233	0,133
	P				0,060	0,285
APACHE II skor	Rho					0,358*
	P					0,003

Biyomarker ve skarlama ölçümlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması yapıldı (Tablo.7). Buna göre, cinsiyetin hiçbir ölçüm değerini etkilemediği görüldü. Yalnızca CRP gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olmamasına karşın erkeklerde kadınlara göre yüksek değerde olması anlamlılığa yakındı. Presepsin kadınlarda daha yüksek ortalamaoya sahipti. Saturasyon ve laktat ölçümleri birbirine çok yakındı. Skarlama ölçümleri erkeklerde bir miktar daha yüksekti.

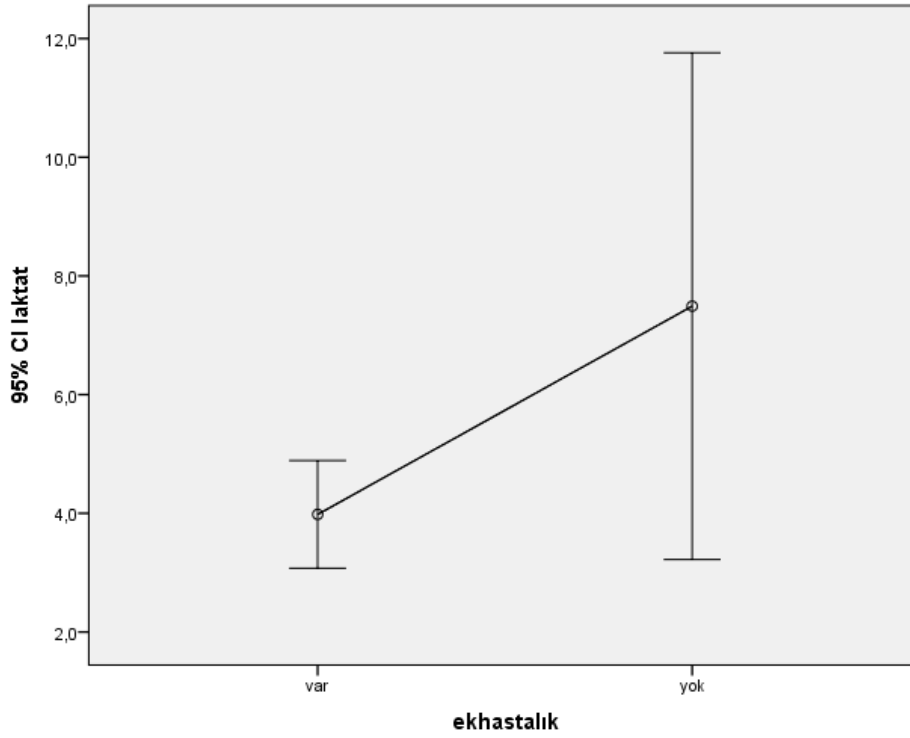
Tablo 30 Cinsiyetlere Göre Biyomarker ve Skarlama Ölçümleri

	Cinsiyet		<i>p</i>
	Erkek (n=80)	Kadın (n=68)	
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)		
Yaş (yıl)	67;21;95	71; 23; 92	0,859
Presepsin (pg/mL)	2,30±3,31	2,97±4,17	0,960
CRP (mg/L)	113,71±92,37	94,99±97,56	0,069
Mixvenöz	67,43±12,54	68,64±9,55	0,800
O₂saturasyon (%)			
Laktat (mg/dL)	3,41±4,18	3,05±3,38	0,458
APACHE II skor	21,82±8,92	20,82±9,98	0,592
SOFA skor	12,09±4,18	12,00±3,76	0,654

Vaka grubu içerisinde komorbiditesi olan ve olmayan hastalara göre ölçümlerin karşılaştırması yapıldı (Tablo.8). Yalnızca laktat gruplar arasında anlamlı farklılığa sahipti ($p=0,038$). Ek hastalığı olmayanlarda laktat ortalaması daha yüksekti ($7,49\pm5,96$ - Şekil.15). Ek hastalığı olanlar ile olmayanların yaş medyanları birbirine çok yakındı (~ 75). Aynı şekilde skarlamlar da birbirine çok yakındı. Ancak CRP ve SvO₂ düzeyleri ek hastalığı olan vakalarda daha yüksekti. Presepsin ise ek hastalığı olan vakalarda daha düşük bir değere sahipti.

Tablo 31 Vaka Grubunda Ek Hastalık Durumuna Göre Ölçümlerin Ortalamaları

	Ek hastalık		p
	Var (n=72)	Yok(n=10)	
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)		
Yaş (yıl)	74; 28; 92	75; 36; 94	0,707
Presepsin (pg/mL)	3,00±4,37	4,32±6,43	0,782
CRP (mg/L)	162,81±80,16	135,37±89,68	0,380
Mixvenöz	68,32±10,39	65,41±16,86	0,842
O ₂ saturasyon (%)			
Laktat (mg/dL)	3,98±3,85	7,49±5,96	0,038*
APACHE II skor	26,33±7,56	26,30±6,97	0,966
SOFA skor	14,07±4,11	14,60±3,16	0,564

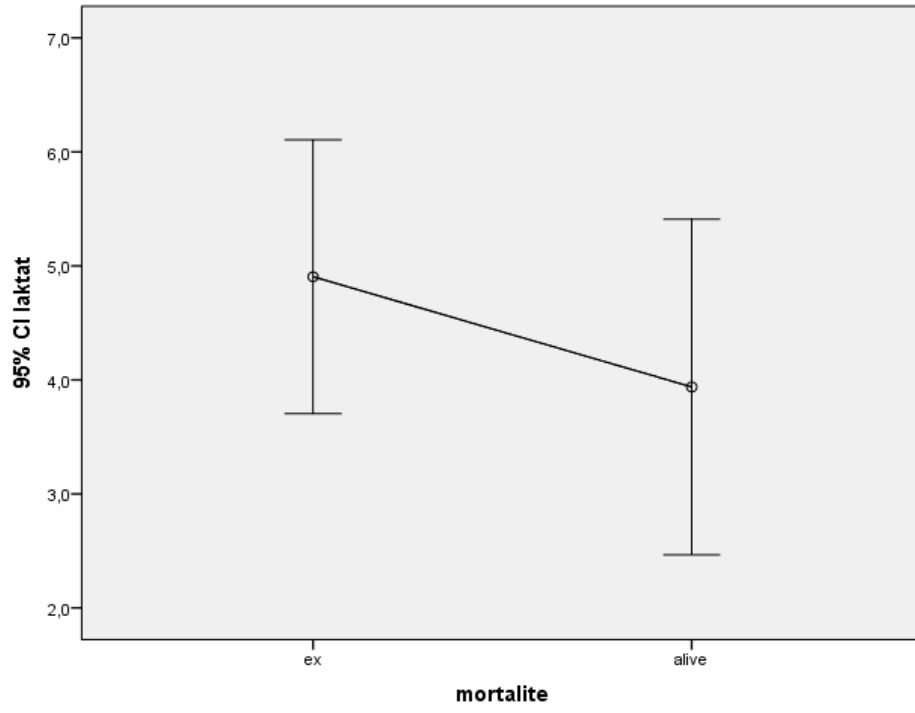


Şekil 15 Ek hastalık durumuna göre laktat düzeyleri

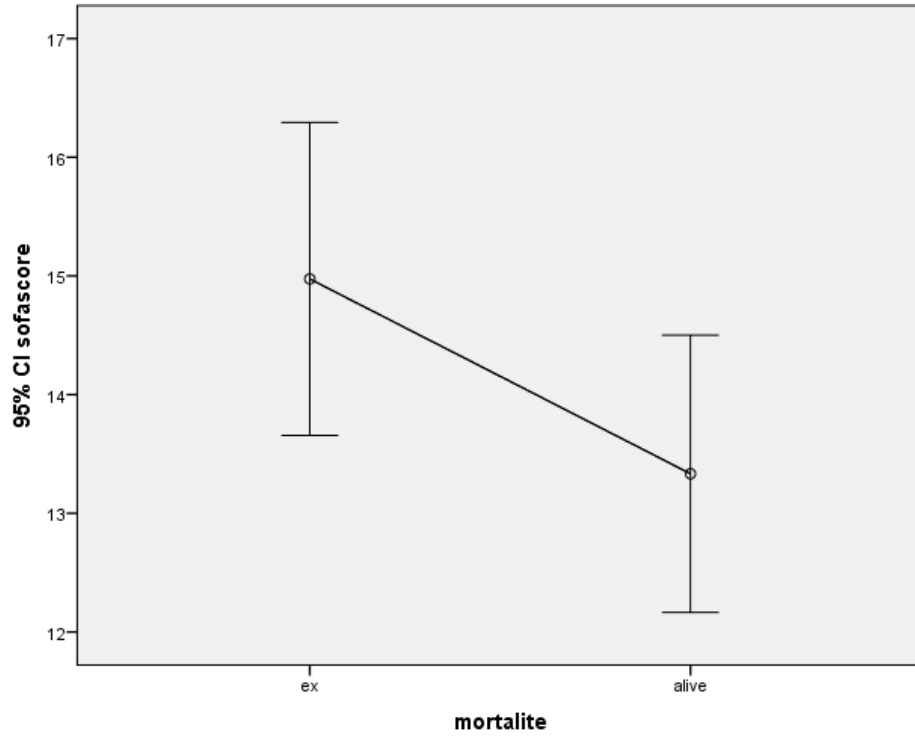
Mortalite görülen vakalarda sağ kalanlara göre ölçümlerin karşılaştırması incelendi (Tablo.9). laktat düzeyi gruplar arasında anlamlı farka sahipti ($p=0,011$). Ex olan vakalarda laktat düzeyi daha yüksekti (Şekil.16). SOFA skorlaması da gruplar arasında farklıydı ($p=0,038$). Sağ kalan vakalarda skor değeri daha düşüktü (Şekil.17). Presepsin ortalaması sağ kalan vakalarda daha yüksekti. Aynı şekilde saturasyon oranı da sağ kalan hastalarda daha yüksek bir seyir izledi. Bunun yanı sıra CRP ile skorlamalarex olan vakalarda bir miktar daha yüksek değerlere sahipti.

Tablo 32 Vaka Grubunda Mortalite Durumuna Göre Ölçümlerin Değerleri

	Mortalite		P
	Ex(n=40)	Sağ (n=42)	
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)		
Yaş (yıl)	72; 36; 92	75; 28; 94	0,752
Presepsin (pg/mL)	2,82±4,00	3,49±5,21	0,893
CRP (mg/L)	160,65±80,83	158,33±82,68	0,824
Mixvenöz	65,80±12,97	70,03±9,07	0,059
O₂saturasyon (%)			
Laktat (mg/dL)	4,90±3,75	3,93±4,72	0,011*
APACHE II skor	28,00±7,56	24,74±7,06	0,080
SOFA skor	14,97±4,12	13,33±3,74	0,038*



Şekil 16 Mortalite gruplarına göre laktat düzeyi



Şekil 17 Mortalite gruplarına göre SOFA skorları

6.TARTIŞMA

Sepsis ‘infeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ‘olarak tanımlandı (1,2).Özellikle yaşlılarda, immünsüpresif olanlarda ve kritik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,3-5). Koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin sık karşılaşılan sebeplerinden biri sepsistir (4,6).

Sepsis süregelen bir sendromdur, daha ileri evreleri ciddi sepsis ve septik şoktur. Septik şoka doğru gittikçe sepsisin mortalitesi de artmaktadır. Yani ciddi sepsisin mortalitesi sepsisten daha yüksekken, septik şokun mortalitesi de ciddi sepsisten daha yüksektir. Bu nedenle sepsiste erken tanı ve tedavi son derece önemlidir (7).

Son yıllarda yoğun bakım teknolojisi ile antibiyotik tedavisindeki gelişmeler ve sendromun patofizyolojisi hakkında bilgilerimizdeki artışlara rağmen sepsisin insidansı giderek artmaktadır. Sepsisin insidansındaki bu artışın, sepsisin etiyolojik nedenlerinin artmasından, hastaların demografik özelliklerinin değişmesinden, enfeksiyonların tedavisinde daha potent ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasından, immünsupresan ajanların ve invaziv tedavi yöntemlerinin daha fazla kullanılmasından kaynaklanması olasıdır (3,4).

Presepsin CD 14 ün N terminal ucunda bulunan lipopolisakkarid ve lipopolisakkarid bağlı protein için reseptör görevi gören 13 – kDa ağırlığında bir proteindir. Presepsin özellikle sepsisli hastaların kanında yüksek olan bir protein olarak tanımlandı. Presepsinin üretim mekanizmalarından biri bakteriyel fagositozla ilişkilidir. Presepsin sekresyonu granülositlerin lizozomal enzimleri ile CD 14 membranının bölünmesi ile ortaya çıkar. Presepsin seviyelerin ölçümü sepsisin tanısı, şiddeti ve klinik yanıtı izlemede yararlıdır. Presepsis sepsis hastalarına erken tanı koymada önemlidir.

Sepsis mortalite ve morbiditesi yüksek olan, çok hızlı bir şekilde tedavisine başlanması gereken bir hastalıktır. Sepsiste sensitivitesi ve spesifisitesi yüksek, ucuz, kolay elde edilebilen bir biyomarkere ihtiyaç duyulmaktadır.

Angus ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri’ ndeki yedi eyalet hastanesinde 1995 yılında ölen ve taburcu edilen toplam 6,621,559 kişinin dosyalarının incelendiği çalışmada 192,980 ciddi sepsis vakası tespit edilmiş. Bu hastaların yaş ortalaması 63.8 olarak bulunmuş. Hasta popülasyonun %49.6‘ sı erkek, %50.4‘ ü kadın hastalardan oluşuyormuş. Ciddi sepsis insidansı popülasyonda 3/1000 (hastaneden çıkışı yapılan 100 hastadan 2.26‘ sı) olarak tespit edilmiş. Bir yaş altında insidans 5.3/1000 ile pediatrik hastalarda en yüksek değere sahipken beş-

ondört yaş arasında hızlı bir iniş sergilemekteymiş (0.2/1000), 60-64 yaş arasında insidans yine 5.3/1000'e yükselmiş, 85 yaş üstünde ise 26.2/1000 olarak tespit edilmiş. Ciddi sepsisli hasta sayısı yaşla birlikte artmaktaymış ve hastaların yarısından fazlasını 65 yaş üstü hastalar teşkil etmekteymiş (437.400,%58.3). Ayrıca HIV ile ilişkili olarak gençlerde de bir artış gözlenmiş (n=47.200, ortalama yaş:38.5). HIV'e bağlı hastalıklar dışlandığında kadın ve erkeklerin insidansları birbirine yakın olarak bulunmuş (2.87- 2.83/1000) (107).

Bizim çalışmamızda kategorik değişken olarak yalnızca cinsiyet demografik özelliği vardı ve Angus ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarıyla benzer olarak aralarındaki ilişki anlamlı bulunmadı. Yani sepsis vakaları üzerinde cinsiyetin etkisi bulunmadı (p=0,579). Ülkemizdeki sepsis insidansının son yıllarda artmış olmasının nedenini yaşam süresinin uzaması ve bunun doğal sonucu olarak komorbid hastalıkların da artmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda hastaların yaşlarına göre vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapıldı. Genel yaş ortalaması 69 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 63 ve vaka grubunun yaş ortalaması 74 idi. Gruplar arası fark anlamlı idi (p<0,001).

Cheng Lai ve arkadaşlarının Eylül 2004 ile Ağustos 2005 arasında Taiwan' ın Taipei kentindeki üçüncü basamak hastanenin acil departmanına başvuran 262 hastanın dahil edildiği çalışmada sepsisli hastaların %60.3' ü erkek, %39.7' si kadınmış ve tüm hastaların yaş ortalaması 77.2±8.1 olarak bulunmuş. Pnömoni en sık görülen bakteriyel enfeksiyonken (n=82, %40.2) bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonları (n=48, %23.5) ikinci sırayı teşkil ediyormuş (n=48, %23.5), sonrasında intraabdominal enfeksiyonlar (n=33, %16.2), cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (n=29, %14.2), menenjit ve kateter ilişkili enfeksiyonlar (n=1 %0.5) geliyormuş (108).

Bizim çalışmamızda vakaların yarıya yakınında enfeksiyon odağı ürosepsis (%42,7; n=35) ve pnömosepsis (%41,5; n=34) idi. Sonra sırasıyla %4,9 oranında kolesistit+kolanjit ve diyabetik ayak+osteomyelit, %2,4 oranında menenjit ve batin apse; %1,2 oranında ise (yalnızca bir hasta) kateter lezyonu nedeniyle enfeksiyon oluşmuştu. Akciğer enfeksiyonlarının yoğun bakımda takip edilen hastalarda daha sık mekanik ventilatör kullanılmasına bağlı olarak ventilatör ilişkili pnömoninin artmış olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Ballester ve arkadaşlarının 1995-2004 yılları arasında İspanya' nın Valencia kentinde bulunan Arnau de Vilanova Hastanesi acil departmanında takip edilen 33,767 hastanın dahil edildiği çalışmada; tüm sepsis vakalarının içinde etiyolojik açıdan en sık gram negatif bakteriler

görülmekteymiş (%21.4), sonrasında gram pozitif bakteriler (%17) ve mantarlar gelmekteymiş (%3.1). 6528 hasta malignansi, 5654 hasta hipertansiyon, 2072 hasta KOAH, 1772 hasta KBY, 1160 hasta HIV, 1106 hasta siroz, 644 hasta KKY hastasıyken, 23 hastada gebelik mevcutmuş (109).

Bizim çalışmamızda vaka grubu içerisinde komorbiditesi olan (n=72) ve olmayan (n=10) hastalara göre ölçümlerin karşılaştırması yapıldı. Yalnızca laktat gruplar arasında anlamlı farklılığa sahipti ($p=0,038$). Ek hastalığı olmayanlarda laktat ortalaması daha yüksekti ($7,49\pm5,96$). Ek hastalığı olanlar ile olmayanların yaş medyanları birbirine çok yakındı (~ 75). Aynı şekilde skorlamalar da (APACHE II VE SOFA) birbirine çok yakındı. Ancak CRP ve SvO_2 düzeyleri ek hastalığı olan vakalarda daha yüksekti. Presepsin ise ek hastalığı olan vakalarda daha düşük bir değere sahipti.

Alberti ve arkadaşlarının çalışmasında hastane ve toplum kökenli pnömonilerin her ikisinde de en sık enfeksiyon odağı; akciğer, ikinci sıklıkta sindirim sistemi ve daha sonra üriner sistem enfeksiyonları olarak bulunmuştur. Hastaların %49,2'sinde gram negatif bakteriler, %37,4'ünde gram pozitif bakteriler ve %9,7'sinde mantarlar sepsis etkeni olarak saptanmıştır (141). Kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (142). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37,9'unda kültür sonuçları pozitif bulunmuştur (143).

Bizim çalışmamızda sepsis görülen toplam 82 vaka, sepsis, orta derece sepsis ve ağır sepsis (septik şok) şeklinde 3 kategoriye ayrıldı. Büyük oranda %50(n=41) ağır sepsis görüldü. Buna yakın oranda %42,7(n=35) normal sepsis ve yalnızca 6 vakada (%4,1) orta derece sepsis görüldü (Şekil.3). Kontrol grubuna 66 vaka alındı. Vakaların %87,8'inde (n=72) ek hastalık vardı. Vakaların yaklaşık yarısında %48,8(n=40) mortalite görüldü. Presepsin gruplar arasında anlamlı farka sahipti ($p=0,006$). Vaka grubunda $3,16\pm4,64$ iken kontrol grubunda $1,92\pm1,95$ idi (Şekil.5). Bu durum yeni bir biyokimyasal marker olan presepsinin sepsis tanısında kullanılabileceğini gösteriyor.

Behnes ve arkadaşları yoğun bakım tedavisinin ilk haftasında ağır sepsis ve septik şokta presepsinin tanısal ve prognostik değerini araştırdılar. Toplamda yoğun bakımda yatan ciddi sepsis ve septik şoklu 116 hasta ilk 24 saatte alındı. Presepsin seviyeleri IL-6, PCT, CRP ve WBC ile karşılaştırıldığında sepsis ve septik şok tanısı için değerli bulundu. Presepsin seviyelerinin ölçümü YBÜ tedavinin ilk haftasında PCT, IL-6, CRP ve WBC ye göre sepsis şiddetinin farklı aşamalarında değerli ve tutarlı bir kapasiteye sahiptir.

Shozushima ve arkadaşları 2011 Aralık ayında yaptıkları bir çalışmada presepsini (sCD14-ST) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısında ve sepsis şiddetinin ölçümünde bir işaretleyici olarak kullanmışlar. CD14 makrofaj, monosit, granülosit ve hücre membranları içinde mevcuttur ve endotoksinin hücre içi sinyal transdüksiyonundan sorumlu olduğu söylenir. Bu çözünebilir fraksiyonun, kanın içinde bulunduğu ve enfeksiyon ile bağlantılı olarak üretildiği düşünülmektedir. Bu eriyebilir fraksiyon CD14-alt tipinin (sCD14-ST) olarak adlandırılır ve genel ismi presepsindir. Daha önce presepsin enfeksiyonu ile ilişkili ve spesifik olarak sepsiste eksprese edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada kısa sürede otomatik ölçümler yapan chemiluminescent enzim immunoassay kullanarak yeni bir hızlı tanı yöntemi geliştirdi. Presepsin için $294,2 \pm 121,4$ pg / ml normal; lokal enfeksiyon, $721,0 \pm 611,3$ pg / ml; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, $333,5 \pm 130,6$ mg / ml; sepsis, $817,9 \pm 572,7$ mg / ml; ve şiddetli sepsis, $1992,9 \pm 1509,2$ mg / ml; idi. Presepsin değerleri ile sepsis derecesi arasında anlamlı korelasyon bulunmuş. APACHE II skorları, hastalığın şiddetinin bir göstergesidir ve presepsin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda presepsin düzeyi ile APACHE II VE SOFA skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamızda 35 sepsis, 6 ciddi sepsis, 41 septik şoklu üç grup ve 66 kişilik kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 148 olgu dahil edildi. Vaka grubunun %50 (n=41) sepsis, %4,1 (n=6) ciddi sepsis, %42,7 (n=35) septik şok hastası idi. Hastaların crp, laktat, mix venöz oksijen saturasyonu, presepsin değerleri, APACHE II VE SOFA skorları hesaplandı. Crp, laktat, mix venöz oksijen saturasyonu, presepsin değerleri ile APACHE II ve SOFA skorları arasında korelasyon bakıldı. Vaka grubunda mix venöz O₂ saturasyonu ile laktat ($r=-0,40$; $p<0,001$) ve SOFA ($r=-0,28,5$; $p=0,009$) skoru arasında ters yönlü orta düzeyde korelasyon vardı. Yani laktat ve SOFA skoru artarken saturasyon düşüyordu. Laktat ile APACHE II ve SOFA skorları da pozitif yönlü anlamlı ilişkiye sahipti. Her iki skor ile yaklaşık %30 civarında bir korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). APACHE II ve SOFA skorlamaları arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon mevcuttu ($r=0,63,2$; $p<0,001$). Bu durum laktat düzeyinin sepsis prognozunda kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Godnic ve arkadaşlarının hospitalize edilmiş 47 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları SIRS, Sepsis ve Septik şok diye 3 gruba ayırdı. Kan veya plazma örneklerindeki sCD 14-ST, CRP ve PCT düzeyleri bakıldı. 40 hastada (% 85) SIRS (+) bakteriyel enfeksiyon vardı, 7 hastada SIRS (+) ancak bakteriyel enfeksiyon yoktu. Tüm enfeksiyonlar kan kan kültürü ile teyit

edildi. CD 64 indeksi ile ($p=0,003$), CRP ($p=0,049$) ve s CD 14-ST ($P=0,026$) arasında istatistiksel olarak anlamlı çıktı ama prokalsitoninle anlamlı çıkmadı ($p=1$). CD 14 indeksi (nötrofiller üzerindeki) CRP ve s CD 14-ST sistemik enfeksiyonun saptanmasında önemlidir. Ek olarak s CD 14-ST özellikle ciddi sepsiste yükseklik gösterir ayrıca APACHE II skoru ile (+) koreledir.

Bizim çalışmamızda sepsisli hastaların 28 günlük mortalitesi bakıldı. Mortalite sepsis düzeyleri üzerinde etkiliydi ($p=0,006$). Hafif ve ağır sepsis vakalarındaki ex olan hastaların oranları arasında anlamlı fark bulundu. Ağır sepsis vakalarında mortalite oranı daha yüksekti. Aynı durum sağ kalan vakalarda tam tersiydi (Şekil.4).

Bizim çalışmamızda yaşayan ve ölen vakaların ölçümlerinin karşılaştırması incelendi. Laktat düzeyi gruplar arasında anlamlı farka sahipti ($p=0,011$). Ex olan vakalarda laktat düzeyi daha yüksekti. Aynı şekilde saturasyon oranı da sağ kalan hastalarda daha yüksek bir seyir izledi. Bu bulguların ışığında laktat ve mix venöz oksijen saturasyonu değerleri yüksek olan kritik hastaların ölüm oranlarının daha yüksek olduğu ve bu hastaların daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bu markerların mortaliteyi belirlemede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Endo ve arkadaşları bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda ölçülen presepsin, IL-6, PCT değerleri bakteriyel enfeksiyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında önemli yüksek saptandı.

Ricardio ve arkadaşları Nacional Edgardo Rebagliati Martins –Es Salud Lima Peru Hastanesinde Kasım 2012 - Şubat 2013 arasında yaptıkları prospektif bir çalışmada acil servise başvuran 123 erişkin hasta ve 123 erişkin sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş (109). Acil servise başvuran hastaların presepsin ve APACHE II skoruna bakıldı. Kontrol grubu presepsin konsantrasyonu 130 pg/ml ve hasta grubunda 1945 pg/ml olarak ölçüldü. Presepsin seviyeleri SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok arasında anlamlı farklılık saptandı. Çalışma grubunda en sık enfeksiyon odağı idrar yolu (%34,1), akciğer (%30,7) ve karın (%20,7) idi. 9 hasta SIRS, 74 hasta sepsis, 34 hasta ciddi sepsis, 6 hasta septik şoklu idi. SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalar ile kontrol grubu arasında presepsin düzeyleri arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,0001$). Bu çalışmada ilk 3 günde acil servise başvuran hastalarda presepsinin tanıl ve prognostik gücü araştırılmış. Bu çalışmaya göre acil servise başvuru esnasında bakılan presepsin değerleri organ yetmezliğinin ve ölüm tahmininin erken tanınmasında yardımcı olur.

Bizim çalışmamızda presepsinin sepsis hastaları için %52 oranında duyarlılığa ve erken tanı koymada %60 düzeyinde doğruluğa sahip olduğu görüldü. Presepsin'in pozitif prediktif değeri =%68,2, negatif prediktif =%54,1 olarak saptandı.

Endo S ve arkadaşları sepsis şüphesi olan 207 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada presepsinin bakteriyel non bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydasını araştırmış (110). Bu çalışmada sistemik bakteriyel enfeksiyon ve lokalize bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda presepsin düzeyleri bakteriyel enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Ek olarak presepsin, IL-6, PCT seviyeleri de bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$). Bakteriyel ve nonbakteriyel enfeksiyonu olan hastalar için presepsinin cut-off değeri 600 pg/ml olarak belirlendi. Klinik sensitivitesi %87,8 ve spesifitesi %81,4 idi. Presepsin düzeyleri gram (+) ve gram (-) bakteri enfeksiyon olanlar arasında anlamlı fark yoktu.

Serge Masson ve arkadaşları 2014 yılında İtalya'da YBÜ'lerinde ciddi sepsis ve septik şoklu hastalarda retrospektif multisentrik randomize klinik vaka kontrol çalışması yapmışlar(163). Çalışmaya YBÜ de olan 74 tane septik şoklu ve 26 tane ciddi sepsisli hasta dahil edilmiş. Bu hastaların 50 tanesi hayatta kalmış ve 50 tanesi de ex olmuş. Hastaların yaş, cinsiyet ve sepsis tanıları kayıt edilmiş. 1. , 2. ve 7. güne ait presepsin ve PCT nin plazma örnekleri alınmış. Bu çalışmaya göre erken presepsin değerleri (1.gün bakılan) ölenlerde (2,269 pg/ml), yaşayanlardan (1,184 pg/ml) daha yüksekti. PCT de ölen ve yaşayanlar arasında fark yoktu($p=0,31$). Bu çalışmaya göre presepsin PCT den daha iyi bir prognostik göstergedir. Her 3 günde de bakılan presepsin seviyeleri 2.ve 7. günde bakılan presepsin seviyeleri ile 1.günde bakılan presepsin seviyeleri ile karşılaştırıldığında önemli bir fark yoktu. Ama her 3 günde de ölenlerle yaşayanların presepsin düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0,005$). Buna karşılık her 3 günde bakılan PCT seviyeleri hızlıca düştü ve ölenlerle yaşayanların PCT seviyeleri benzerdi. 2. ve 7. gün bakılan PCT seviyeleri 1. günde bakılandan anlamlı derecede düşüktü. Gün geçtikçe giderek azaldı. Bu çalışmaya göre presepsin septik şoklu ve ciddi sepsisli hastalarda bakteriyel kaynağın tanısında diğer biyomarkerlerden (PCT ve IL-6) daha üstündür. Presepsin mortalitenin erken biyomarkerıdır.

7. SONUÇ

Enfeksiyon odağı ($p=0,283$), cinsiyet ($p=0,586$) ek odak ($p=0,286$) ve komorbiditenin ($p=0,428$) sepsis vakaları üzerinde etkisi yoktu. Ancak mortalite sepsis düzeyleri üzerinde etkiliydi ($p=0,006$). Presepsinin sepsis hastaları için erken tanı koymada %60 düzeyinde doğruluğa sahip ve %52 oranında duyarlı olduğu görüldü.

Presepsin vaka ve kontrol grupları gruplar arasında anlamlı farka sahipti ($p=0,006$). Vaka grubunda $3,16\pm4,64$ iken kontrol grubunda $1,92\pm1,95$ idi. CRP, SOFA ve APACHE II skorları vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,001$). Aynı şekilde laktatın da sepsis grubu üzerinde anlamlı etkisi vardı ($p<0,001$). Literatürler ile uyumlu olarak bu çalışmada presepsin sepsis prognozunda kullanılabilecek uygun bir biyomarkerdir.

Vaka grubunda mix venöz O₂ saturasyonu ile laktat ($r=-\%40$; $p<0,001$) ve SOFA ($r=-\%28,5$; $p=0,009$) skoru arasında ters yönlü orta düzeyde korelasyon vardı. Laktat ile APACHE II ve SOFA skorları da pozitif yönlü anlamlı ilişkiye sahipti. Her iki skor ile yaklaşık %30 civarında bir korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). APACHE II ve SOFA skorlamaları arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon mevcuttu ($r=\%63,2$; $p<0,001$).

Kontrol grubunda yaş ile CRP ve skorlamalar arasında anlamlı korelasyon bulundu. Her üç ölçüm ile de pozitif yönlü ilişki vardı. Özellikle APACHE II skoru ile yüksek düzeyde bir korelasyon hesaplandı ($r=\%62,6$; $p<0,001$). Presepsin ile diğer ölçümler arasında anlamlı korelasyon görülmezken CRP ile laktat ve APACHE II skoru arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon hesaplandı. Vaka grubunda olduğu gibi APACHE II ve SOFA skorlamaları arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Cinsiyetin hiçbir ölçüm değerini etkilemediği görüldü. Yalnızca CRP gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı idi.

Vaka grubu içerisinde komorbiditesi olan ve olmayan hastalara göre ölçümlerinin karşılaştırmasında yalnızca laktat gruplar arasında anlamlı farklılığa sahipti ($p=0,038$). Ek hastalığı olanlar ile olmayanların yaş medyanları birbirine çok yakındı (~ 75). Aynı şekilde skorlamalar da birbirine çok yakındı. Ancak CRP ve SvO₂ düzeyleri ek hastalığı olan vakalarda daha yüksekti. Presepsin ise ek hastalığı olan vakalarda daha düşük bir değere sahipti.

Mortalite görülen vakalarda sağ kalanlara göre ölçümlerin karşılaştırması incelendi. Laktat düzeyi ($p=0,011$) ve SOFA skorlaması gruplar arasında farklıydı ($p=0,038$). Presepsin ortalaması ve saturasyon oranı sağ kalan hastalarda daha yüksekti. Bunun yanı sıra CRP ile skorlamalar ex olan vakalarda bir miktar daha yüksek değerlere sahipti.

Sonuç olarak presepsin sepsis tanısında isabetli bir tanısal testtir.Aynı zamanda laktat ve crp düzeyleri sepsis prognozunda kullanılabilecek bir biyomarker olduğunu düşünöyoruz.Fakat bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

- 1- Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, et al Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA*. doi:[10.1001/jama.2016.0288](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288).
- 2- Ayres SM. SCCM'S New Horizons Conference on Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 864-66
- 3- Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1987. *MMWR* 1990; 39: 31-4
- 4- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42
- 5- Manship L, McMillin RD. Brown JJ. The influence of sepsis and multisystem organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 1984; 50: 94-101
- 6- Niederman MS. Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia: a common clinical sequence. *Clin Chest Med* 1990; 11: 663-56
- 7- Balk RA. Sepsis and septic shock: Severe Sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16: 179-192
- 8- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B: Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172
- 9- Meisner M: Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 473-480
- 10- Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B- type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock*. 2008; 29(3): 328-33.
- 11- De Warra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607– 13.
- 12- Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005; 351(1-2): 17-29.

13- Judith E. Tintinalli, J. Stephan Stapczynski, David M. Cline, O. John Ma, Rita K. Cydulka, and Garth D. Meckler The American College of Emergency Physicians. Tintinalli Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide, 7e,2010

14- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. Anendotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72: 3666–3670

15- Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. Lancet 1987; i: 355–357.

16- Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. Crit Care Med 1997; 25: 1771–1773.

17- Stefan Jochberger, MD; Jakob Dörler, MD; Günter Luckner, MD; Viktoria D. Mayr, MD; Volker Wenzel, MD; et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. Crit Care Med 2009; 2 (37),476-482 49

18- Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. Neuro Endocrinol Lett 2008; 29: 341–6

19- Khan S.Q., Dhillon O.S, O'Brien R.J, Struck J, Quinn P.A, Morgenthaler N.G, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. Circulation 2007, 115: 2103-2110

20- Nils G. Morgenthaler, MBA Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function Congest. Heart Fail. 2010; 16(4): 37–44.

21- Christ-Crain M, Morgenthaler N.G, Struck J, Harbarth S, Bergmann A. and Müller B. Midregional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. Critical Care 2005, 9: 816-824

22- Christ-Crain M, Morgenthaler N.G, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. Critical Care 2006, 10: 96

23- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ 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. 1992;101(6): 1644-55.

24- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303–1310.

25- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006; 34(2): 552-4.

26- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546–1554.

27- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? Crit Care Med 1998; 26: 2078–2086.

28- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 77–84.

29- Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. JAMA 1997; 278: 234–240

30- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez- Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699–709.

31- Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med 2006; 355: 1699-713. 32- Shanley TP, Hallstrom C, Wong HR. Sepsis. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds): Pediatric Critical Care (3rd ed) Philadelphia: Mosby, 2006: 1474-93.

33-Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Br Med J* 2003; 326: 262-266. 50

34-Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.

35- Sama AE, D'Amore J, Ward MF, Chen G, Wang H. Bench to bedside: HMGB1-a novel proinflammatory cytokine and potential therapeutic target for septic patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 867-873.

36- Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet*. 2005; 365: 63-78.

37- Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004; 40: 845-59.

38- Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol*. 2004; 5: 975-9.

39- Leaver SK, Finney SJ, Burke-Gaffney A, Evans TW. Sepsis since the discovery of Toll-like receptors: disease concepts and therapeutic opportunities. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1404-10.

40- Cornell TT, Shanley TP. Signal transduction overview. *Crit Care Med*. 2005; 33: 410-3.

41- Zingarelli B. Nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med*. 2005; 33: 414-6

42- Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med*. 2005; 33: 492-5.

43- Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res*. 1994; 28: 34-9.

44- Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D, Vincent JL. Anopen-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med*. 1999; 27: 913-22.

45- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32 :21-30.

46- Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente J, Smithies M, Bellomo R, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med*. 2004; 32: 13-20.

47- Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1-12.

48- Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 316-21.

49- Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32-43

50- Von Müller L, Klemm A, Durmus N, Weiss M, Suger-Wiedeck H, Schneider M, et al. Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis*. 2007; 196: 1288-95.

51- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008; 300: 413-22.

52- De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166: 98-104. 51

53- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360: 219-23.

54- Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care*. 2006;10: 228.

55- Alain Rudiger, Martin Stotz, Mervyn Singer Cellular processes in sepsis. *SWISS MED WKLY* 2008; 138(43-44): 629-634

56- Haris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of Sepsis 1987; 147(11): 1895-906

57- Young LS. Sepsis Syndrome. Ėn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Ėnfectious Dideases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 690-705

58- Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative Sepsis and the Adult Respiratory Distress Syndrome. Clin Infect Dis 1992; 14(6): 1213-28

59- Franson TR, Hierholzer WJ, LaBreuq DR. Frequency and Characteristic of Hyperbilirubinemia Assaciated with Bacteriemia. Rev Ėnfect Dis. 1985; 7(1): 1-9

60- Uzun O, Nozokomiyal sepsis: Patogenez ve klinik özellikler, Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 1998; 2(4):188-93.

61- Munford, R.S. , Sepsis, In:Mandell, G.L., Bennet, J.E., Dolin, R., Eds, Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed., Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone , section E 2005; 67: 906- 926. 62- Celali K, Sepsis ile ĖliĖkili Tanımlar, Epidemiyoloji, Ėnsidans ve Klinik. Ė.Ė. CerrahpaĖa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2006; 51:17-26

63- Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE. Hastane Ėnfeksiyonu Etkeni Opurtunist Gram-negatif Ėomaklar. 1. Türk Hastane Ėnfeksiyonu Kongresi Kitabı 1992; 32-6

64- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, onsidine RV: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 5452-5455.

65- Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2003; 36: 40–45.

66- R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 1(36): 296-327

- 67- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256.
- 68- Hurley JC. Concordance of endotoxemia with gram negative bacteremia. A meta-analysis using receiver operating characteristic curves. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1157–64.
- 69- Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, Frass M, Graninger W. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 825–832. 52
- 70- Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. Crit Care Med 2003; 31: 1737–1741.
- 71- Jupe D. The acute phase response and laboratory testing. Aust Fam hys 1996; 25: 324–9.
- 72- Clyne B, Olshaker JS The C-reactive protein. J Emerg Med. 1999; 17(6): 1019-25.
- 73- Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. Immunobiology 1991; 183: 133– 45.
- 74- Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. Adv Intern Med 1992; 37: 313–36
- 75- Gewurz H, Mold C, Siegal J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. Adv Int Med 1982; 27: 345–7
- 76- Young B, Gleeson M, Cripps, AW. C-reactive protein: a critical review. Pathology 1991; 23: 118– 24
- 77- Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: Diagnosis and monitoring of sepsis. Minerva Anesthesiol. 2006; 72: 69-80
- 78- N. Defne, önür AltıntaĞ, arzu Topeli Ėskit, Sepsis Tanısı. Yoğun Bakım Dergisi 2005; 5(2): 85-91

79- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377

80- Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29: 352–360

81- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intraabdominal hypertension in the critically ill: *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1 317 It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 156–171

82- Kortgen A, Niederprum P, Bauer M: Implementation of an evidence-based —Standard operating procedure and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 943–949

83- Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidencebased sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35: 1257–1262

84- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1572–1578

85- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596

86- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640–3645

87- Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, et al: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200–210

88- Cook D, Guyatt G: Colloid use for fluid resuscitation: Evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135: 205–208

89- Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961–964 53

90- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethyl starch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911–916

- 91- Backer D.D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis. Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 3; 1-6
- 92- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288: 862–871
- 93- Kalaycioğlu N, Kaplan M.E, Ünsel M, Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skolama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2006; 6(3): 147-159
- 94- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829
- 95- Ertekin C. Multipl Travmalı Hastaya Yaklaşım. Yoğun Bakım Dergisi 2002; 2(2): 77-87
- 96- Karabiyik L, Yoğun Bakımda Skolama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9(3): 129-143
- 97- Sakarya M, Skolama Sistemleri. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2006; 2: 66-73
- 98- Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Med 2000; 26: 212–6.
- 99- De Warra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997; 25: 607– 13.
- 100- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang L, Jager L, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. J Lab Clin Med 1999; 134: 49–55
- 101- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxins injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605–8.

102- Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002; 30: 2091–5.

103- Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378–384.

104- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.

105- Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140: w13101

106-. Becker K.L, Snider R, Nylen E.S, Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941–952

107- Derek C. Angus, MPH, FCCM; Walter T. Linde-Zwirble; Jeffrey Lidicker, Gilles Clermont, Joseph Carcillo, Michael R. Pinsky, Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *FCCM Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303-10 54

108- Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao ZH, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. *J Am Geriatr Soc*: 2010; 58: 518–522,

109- Ricardio Corpio, Juan Zopata, Eberhard Spanuth, Geong Hess et al. Utility of presepsin (scd14-st) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department.

110- Endo S et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study

111. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.

112. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.

113. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
114. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
115. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
116. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:41-54.
117. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
118. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
119. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39:1792-9.
120. Kalil AC. A silent killer: cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008;36:3261-4.
121. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al. Increased mortality in longterm intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit CareMed* 2008;36:3145-50.
122. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;7:741-7.
123. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl):e43-51.

124. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
125. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-Dglucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007;7:103.
126. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, et al. Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004;42:164-71.
127. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000022.
128. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012;16:R94.
129. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
130. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
131. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
132. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977;3:47-53.
133. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
134. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.

135. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365:1201-11.
136. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al. A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009;32:140-6.
137. Thompson BT, Matthay MA. The Berlin definition of ARDS versus pathological evidence of diffuse alveolar damage. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:675-7.
138. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151:566-76.
139. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2011;6:e14623.
140. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281-7.
141. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
142. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
143. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrestcare: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86.
144. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:3251-76.
145. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:142-56.

146. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
147. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
148. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40:875-85.
149. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
150. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981;141:339-41.
151. Stothert JC, Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980;192:169-74.
152. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1197-205.
153. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumrulers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009;92:632-7.
154. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.
155. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803.

156. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
157. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004;20:843-8.
158. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506–17.
159. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
160. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-90.
161. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834-40.
162. Suchner U, Kuhn KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59:553-63.