

T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

***SEPSİSTE ADRENAL FONKSİYONLAR VE  
FİZYOLOJİK DOZ STEROİD TEDAVİSİ***

T 91156

---

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Dr. Orhan YILDIZ  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ - 1999

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR ve Yard. Doç. Dr. Muhammed GÜVEN'e çalıőmamızdaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>SEPSİS</b>	3
İnsidans ve etiyoloji	8
Patogenez	10
Fizyopatoloji	14
Sitokin kaskadı	16
Prognoz	23
Sepsiste steroid tedavisi	25
<b>ADRENAL BEZLER VE KORTİZOL</b>	28
Glukokortikoidlerin etkileri	31
Sepsiste hipotalamo-hipofizer-adrenal aks	34
HHA aksı değerlendirmede kullanılan testler	37
<b>HASTALAR VE METOD</b>	40
<b>BULGULAR</b>	46
<b>TARTIŞMA</b>	60
<b>SONUÇLAR</b>	69
<b>ÖZET</b>	71
<b>SUMMARY</b>	74
<b>KAYNAKLAR</b>	77
<b>EK TABLOLAR</b>	81

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo I** :Sepsis ve organ yetmezliği için standart tanımlar
- Tablo II** :Sepsiste klinik belirti ve bulgular
- Tablo III** :Sepsis klinik tablosuyla karışan hastalıklar
- Tablo IV** :Konak savunma mekanizmaları
- Tablo V** :Sepsis için risk faktörleri
- Tablo VI** :Sepsisin endojen mediyatörleri
- Tablo VII** :Ağır sepsiste organ yetmezlikleri
- Tablo VIII** :Sepsiste prognozu etkileyen etkileyen faktörler
- Tablo IX** :Sepsis ve septik şokta steroid tedavisi
- Tablo X** :Kritik hastalıklarda HHA aksın karakteristiği
- Tablo XI** :Çalışmaya alınan hastaların özellikleri
- Tablo XII** :Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar bulguları
- Tablo XIII** :Gram-negatif basil sepsisli hastaların bazı özellikleri
- Tablo XIV** :Ölen hastaların gruplara göre özellikleri
- Tablo XV** :Alt hastalıkların gruplara göre dağılımı
- Tablo XVI** :Kan kültür pozitifliğinin gruplara göre dağılımı
- Tablo XVII** :İnfeksiyon odağından izole edilen etkenlerin gruplara göre dağılımı
- Tablo XVIII** :Organ yetmezliklerinin gruplara göre dağılımı
- Tablo XIX** :Gruplara ve mortaliteye göre bazal kortizol, ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol ve kortizol cevabı ortalama değerleri
- Tablo XX** :Mortaliteye göre bazal kortizol, ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol ve kortizol cevabı ortalama değerleri

**Tablo XXI** :Hastaların bazal kortizol düzeylerine ve ölüm oranına göre dağılımı

**Ek Tablo I** :Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Sepsis İzlem Formu

**Ek Tablo II** :Hastaların bazı özellikleri

**Ek Tablo III** :Hastaların bazal ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol ve kortizol cevabı değerleri

**Şekil 1** :SIRS, sepsis ve infeksiyon arasındaki ilişki

**Şekil 2** :Septik şokun patogeneğinde sitokinlerin ve humoral faktörlerin etkileşimleri

**Şekil 3** :CDC' e göre infeksiyöz ölümlerin başlıca nedenleri

**Şekil 4** :Kortizolün sentezi

**Şekil 5** :Çeşitli uyaranların HHA aksa etkileri



## KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotrop hormon
ANP	:Atrial natriüretik peptid
APACHE II	:Acute physiology and chronic health evaluation II
ARDS	: Akut yetişkin tipi solunum yetmezliği sendromu
AVP	:Arginin vazopressin
CARS	: Kompansatuvar antiinflamatuvar cevap sendromu
CBG	: Kortizol bağlayan globülin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C-reaktif protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşması
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
GM-CSF	: Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
GRE	: Glukokortikoid cevap elemanları
HHA aks	:Hipotalamo-hipofizer adrenal aks
ICAM	:İntrasellüler adezyon molekülü
IL	:İnterlökin
IL-1ra	:IL-1 reseptör antagonisti
İTT	:İnsülin tolerans testi
KNS	:Koagülaz-negatif stafilokoklar

KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LPB	:LPS-bağlayıcı protein
LPS	:Lipopolisakkarid
MODS	:Multiple organ disfonksiyon sendromu
NO	:Nitrik oksit
PAF	:Trombosit aktive edici faktör
PDGF	:Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	:Prostoglandin
PT	:Protrombin
PTT	:Parsiyel tromboplastin zamanı
SIRS	:Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
Spe A	:Streptokokal pirojenik ekzotoksin-A
sTNF- $\alpha$ R	:Solubl TNF $\alpha$ reseptörü
TGF- $\beta$	: Değişici büyüme faktörü- $\beta$
TSS	: Toksik şok sendromu
TSST-1	: Stafilokoksik toksik şok sendromu toksin-1
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü

## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tıbbi teknolojiye ve uygulamalardaki gelişmeler infeksiyon riskini de artırmaktadır (1,2). Kanser tedavisindeki son gelişmeler, organ transplantasyonlarının yaygın olarak yapılmaya başlaması, bu hastalarda steroidler ve diğer immünosüpressif ilaçların sıklıkla kullanılması hastaların yaşam sürelerini uzatmaktadır. Bu olumlu gelişmeler aynı zamanda infeksiyon riskinde de artışa neden olmaktadır (1-4). Görülen infeksiyonların en ağır şekli sepsis ve sepsisle ilgili şok, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve organ yetmezliği gibi klinik tablolardır (1,5-7). Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir (8,9). Değişik çalışmalarda ölüm oranı %20-80 arasında bildirilmektedir (1,6,9-13).

Sepsiste prognozu etkileyen faktörler, yaş, altta yatan hastalıklar, tedavi başladığında şok, anüri gibi komplikasyonların gelişmiş olması, bakteriyeminin şiddeti, infeksiyon kaynağı ve geliştiği yer, antibiyotik tedavisinin uygunluğu ve tedavi başlamasına kadar geçen süredir (1,4,14). Vazopressör tedavi gerektiren şok veya sepsis adrenal korteks için güçlü bir stres etkisi göstermektedir. İnfeksiyon hastalıklarında ve kritik hastalığı olan hastalarda plazma kortizol seviyesinin arttığı bilinmektedir (15-18). Hastalığın şiddeti ile kortizol seviyesindeki artış paralellik göstermektedir (19-21).

Sepsis veya septik şokta yüksek doz steroid kullanımı birçok çalışmada yararlı bulunmamıştır (8,22). Hayvan deneylerinde bakteriyemi öncesi veya mümkün olan en erken dönemde verilmesi ile yararlı etkiler elde edilmiştir (23). Bir çalışmada Schumer (24 ) 30 mg/kg metilprednizolon veya 3 mg/kg deksametazonun plaseboya göre mortaliteyi önemli oranda azalttığını göstermiştir. Ancak Sprung ve ark. (8) aynı dozda metilprednizolon veya 6 mg/kg deksametazon'un geç olgularda plasebodan farklı etki göstermediğini saptamışlardır. Bone ve ark. (25) ile “The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group” (22) iki büyük çok merkezli, kontrollü çalışmada sepsis yada septik şokta steroidlerin yararlı etkilerinin olmadığını göstermişlerdir. Aygen ve ark (26)'nın yaptığı bir çalışmada ise sepsiste adrenal yetmezliği geliştiği ve bunlarda ölüm oranının (%42.9) yüksek olduğu gözlenmiştir. Sepsiste farmakolojik doz steroid tedavisinin olumlu etkisi olmadığı iyi planlanmış klinik çalışmalarda gösterilmiştir (8,22). Sepsis bütün sistemleri etkilediği gibi adrenal bezi de etkilemekte ve adrenal yetmezliğe yol açmaktadır. Bu hastalarda da ölüm oranı yüksektir (26).

Bu çalışmada sepsisli hastalarda fizyolojik doz steroid tedavisinin prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

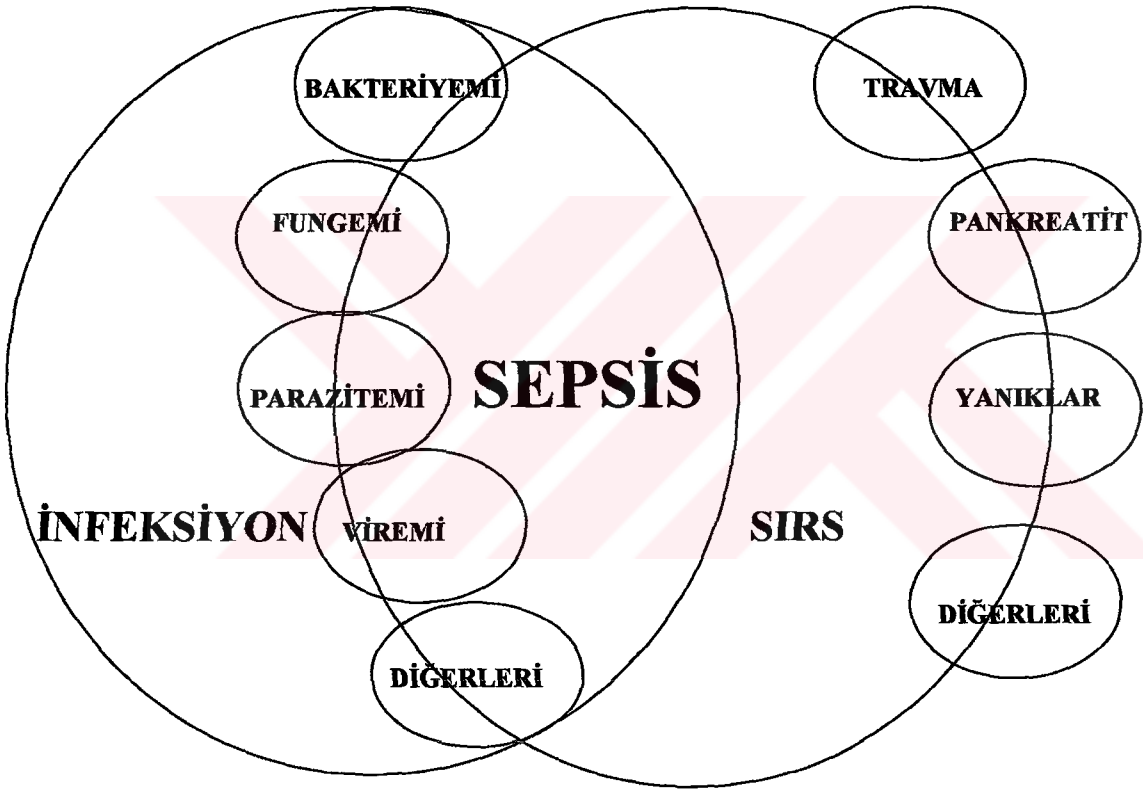
## SEPSİS

Sepsis, enfeksiyona sistemik yanıt olarak tanımlanır (1,5,9,25-30). Sepsis tanımındaki kargaşa nedeniyle çalışmaların karşılaştırılması ve yorumu zorlaşmaktadır (10,30). Bu nedenle bakteriyemi, enfeksiyon, sepsis, septisemi, sepsis sendromu, ağır sepsis ve septik şok gibi enfeksiyöz durumlarla, diğer nonenfeksiyöz durumların terminolojik standardizasyonu 1991'de yapılan konsensus konferansında yeniden düzenlenmiştir (5). Tablo I'de bu tanımlar görülmektedir (1,5,6,10,27,30). Bu konferansta sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) tanımı yapılmış ve SIRS enfeksiyona bağlı gelişmiş ise sepsis denilmesi

**Tablo I. Sepsis ve organ yetmezliği için standart tanımlar (5)**

<b>Terminoloji</b>	<b>Tanım</b>
<b>İnfeksiyon</b>	Mikroorganizmaların varlığında inflamatuvar bir cevapla veya bu organizmalarla normal steril dokuların invazyonuyla karakterize mikrobiyal fenomen
<b>Bakteriyemi</b>	Canlı bakterilerin dolaşımında bulunması
<b>SIRS</b>	Sistemik inflamatuvar cevap birçok klinik nedenle gelişir. Cevap, aşağıdaki iki veya daha fazla durumla ortaya çıkar; 1. Vücut ısısı > 38 °C veya < 36 °C, 2. Kalp hızı > 90 atım /dk, 3. Solunum hızı > 20 solunum/dk veya PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg 4. Lökosit sayısı > 12000/mm <sup>3</sup> veya < 4000 / mm <sup>3</sup> veya > %10 band formunun bulunması
<b>Sepsis</b>	İnfeksiyonun klinik belirtileriyle birlikte SIRS'nun bulunması
<b>Ağır Sepsis</b>	Organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile birlikte olan sepsis (laktik asidoz, oligüri, mental durumda değişiklik gibi)
<b>Septik Şok</b>	Yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğunun devam etmesi
<b>Sepsise bağlı hipotansiyon</b>	Diğer sebeplerin (antihipertansif ilaç kullanımı, kalp yetmezliği, intravasküler volum kaybı gibi) yokluğunda sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması ya da sistolik kan basıncının 40 mm Hg veya daha fazla düşmesi
<b>MODS</b> (multiple organ disfonksiyon sendromu)	Akut hastalık tablosu içinde olan bir hastada, homeostazın bir dış müdahale ( vazopressör kullanımı, diyaliz, mekanik ventilasyon gibi) olmaksızın sağlanamaması

önerilmektedir. Şekil 1’de SIRS, sepsis ve infeksiyon arasındaki ilişki şematize edilmiştir. İnfeksiyona sistemik cevabın sepsis olarak tanımlanması, sepsisin hasta başında erken tanınmasına ve tedaviye erken başlanmasına izin verecektir. Aynı zamanda araştırma protokollerinin standardizasyonunu ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgilerin kullanımını artıracaktır (5,30).



**Şekil 1. SIRS, sepsis ve infeksiyon arasındaki ilişki (5).**

**Klinik tablo:** Sepsisin klinik belirti ve bulguları Tablo II’de özetlenmiştir (10,29).

İnfeksiyöz nedenlerin dışında da SIRS görülebilir. İnfeksiyöz olmayan patolojiler; pankreatit,

iskemi, geniş travma ve doku zedelenmesi, hemorajik şok, immün nedenli organ harabiyeti ve TNF (tümör nekrozis faktör) gibi sitokinlerin tedavide kullanımı SIRS'na neden olabilir. SIRS'na neden olan sepsis dışı nedenler Tablo III'te görülmektedir (10). Sepsis dışı SIRS

**Tablo II. Sepsiste klinik belirti ve bulgular (10)**

- Ateş veya hipotermi
- Üşüme ve titreme
- Hiperventilasyon
- Taşikardi
- Şuur değişikliği
- Hipotansiyon
- Deri lezyonları
- Kanama
- Trombositopeni
- Lökositoz veya lökopeni
- Organ yetmezliğine bağlı bulgular

Akciğer : ARDS

Böbrek : Oligüri, anüri, asidoz

Karaciğer : Sarılık

Kalp : Yetmezlik

nedenlerine psödosepsis denilmesinin uygun olacağı bazı yazarlar tarafından ifade edilmektedir (12). SIRS'nun sık görülen komplikasyonları, klinikte çok iyi tanımlanan akut renal yetmezlik, akut yetişkin tipi solunum yetmezliği sendromu (ARDS), DIC ve şoku içeren MODS'nun gelişmesidir (5,6). MODS sepsisli hastaların yaklaşık %30'unda gözlenir (30). Sistemik sitokin

salınımıyla oluşan yoğun bir inflamatuvar süreç MODS'nun en yaygın nedenidir. Kritik hastalığı

**Tablo III. Sepsis klinik tablosuyla karışan hastalıklar (10)**

- 
- Şiddetli kanamalar
  - Akciğer embolileri
  - Miyokard infarktüsü
  - Akut pankreatit
  - Diabetik ketoasidoz
  - Sistemik lupus eritematozus
  - Ventriküler psödoanevrizma
  - Massif aspirasyon/atelektazi
  - Sistemik vaskülit
  - Hipovolemi
  - Adrenal yetmezlik
  - Spinal kord yaralanmaları
  - Anafilaksi
  - Multiple travma
  - Yanıklar
- 

olan hastalarda başka şekilde açıklanamayan ve bir yada daha çok organda fonksiyon bozukluğunu izleyen organ yetmezliği ile karakterize klinik bir sendromdur. Ancak sepsis tanımında yer alan fizyolojik değişiklikler, kemoterapi, lökopeni ve nütropeni gibi anormalliklerde ve diğer bilinen sebeplerin yokluğunda akut cevabı gösterir (5,21). Sepsis, ağır sepsis ve septik şok ayrı antiteler değildirler ve bu evreler infeksiyonun artan şiddetini değil, infeksiyona sistemik cevabın şiddetini gösterir (1). Bu evrelerin en şiddetlisi olan septik şok ağır sepsisin devamıdır. Hipoperfüzyonun ve organ fonksiyon bozukluğunun yeterli sıvı tedavisine

rağmen devam etmesi sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Bakteriemi ile birlikte hipotansiyon septik şokun bir komponentidir. Önceden bu tablo sepsis sendromu olarak adlandırılırdı. Ancak terminolojide karışıklık ve belirsizliğe yol açacağından kullanımı önerilmemektedir (5).

## İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Sepsis, medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde ölümün en önde gelen nedeni olup, koroner yoğun bakım üniteleri dışında ölümün en yaygın sebebi olarak rapor edilmiştir (5,30, 31). CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'e göre sepsisin insidansı sürekli artmaktadır (30). Yeni etiyolojik nedenler, popülasyondaki değişiklikler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve immünosupressif ajanların kullanımındaki artış, infeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkların tedavisinde invaziv teknolojilerin kullanılması sepsis insidansını artırmaktadır (1,5,22). Tüm bu bilgilere rağmen sepsis bildirim zorunlu bir hastalık olmadığı için gerçek bir insidanstan bahsetmek oldukça zordur (1).

Sepsiste kan kültür pozitifliği değişik yayınlarda % 37-59 arasında bildirilmektedir (22,25). Antibiyotikler kullanım alanına girmeden önce streptokoklar ve stafilokoklar en sık sepsis nedeni olan bakterilerdi. Antibiyotik döneminde ise gram-negatif bakteriler gittikçe artan oranda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlandı. Değişik çalışmalarda gram-negatif bakterilerin % 20 ile % 64 arasında (genellikle %50'nin üzerinde) etken olduğu görülmektedir (1,4,6,12,32-34). En sık; Escherichia coli (E.coli), Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas türleri ve daha az oranda diğer gram-negatif bakteriler etken olarak izole edilmektedir (35). Gram-pozitif bakterilerin ise % 27 ile % 74 arasında etken olduğu görülmektedir (36). En sık; Staphylococcus aureus (S. aureus), Streptococcus pyogenes (S. pyogenes), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) ve Streptococcus agalactiae (S. agalactiae) izole edilmektedir.

Enterococ, Clostridia ve Listeria türleri daha az sıklıkla etkendir (35). Bütün sepsislerin % 5-15'inden anaeroplardan sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium*'lardır. Diğer anaeroplardan daha az sıklıkla sepsis etkenidirler (37). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gram-pozitif bakterilerin, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir (9,14,38). Bazı sepsis olgularında birden fazla bakteri sorumlu olabilir. Ağır riketsiyal, fungal, viral (örn. Hantavirus pulmonar sendromu, Ebola, Lassa fever, Marburg ve Crimeancongo fever virüsü enfeksiyonu) veya bazı parazitler (örn. malarya) enfeksiyonlarında sepsis ile aynı klinik tabloyu oluşturabilirler (9,38).

Belli popülasyonlarda, belli organizmalarla enfeksiyon gelişir. Örneğin granülositopenik hastalarda *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) veya *Klebsiella* enfeksiyonları sıktır. İmmün yetmezlikli hastalarda sıradışı organizmalar etken olabilir (ör: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*) (9,29). Parenteral ilaç bağımlılığı olan hastalarda stafikokal enfeksiyonlar sıktır. Asplenik hastalarda *S. pneumoniae* sık rastlanan hastalık etkenidir (39). Bası yarası olan yaşlı hastalar *Bacteroides fragilis* sepsisine eğilimlidir (40).

Sepsis hastanede gelişen (nozokomiyal) sepsis ve toplumda gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışı sepsislerde en sık etken *S. aureus* ve *E.coli*'dir. *S. aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. Üriner sistem kaynaklı sepsislerde en sık etken *E.coli*'dir (1,26). Nozokomiyal sepsislerde ise damar içi kateterler ve üriner kateterler en sık giriş kapısıdır ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *S. aureus*, enterokoklar ve kandida türleri önde gelen mikroorganizmalardır. Streptokoklar, diğer gram-pozitif bakteriler ve aerob gram-negatif çomaklar daha alt sırada bulunmaktadır. Ayrıca polimikrobiyal bakteriyemilerde streptokok izolasyonlarında artış gözlenmektedir (26,41). Hastanemiz laboratuvarında yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden en yüksek oranda

KNS'ın izole edildiği dikkati çekmektedir. Bu izolatların üçte birinin bakteriyemi etkeni olduğu belirlenmiştir (41).

## **PATOGENEZ**

Sepsisin patogenezi karışıktır. Hem mikrobiyal hem de konak faktörlerinden etkilenir ve esas olarak sistemik inflamatuvar bir yanıttır (1,38). Bu yanıtın oluşmasında rol oynayan çeşitli moleküllerin etkileri ve birbirleriyle etkileşimleri sonucu ortaya karmaşık bir hastalık tablosu çıkar. Gelişen olaylar dizisi kısır döngüyle devam eder ve hastanın hızla kötüleşmesine yol açar (42). Bu nedenle son zamanlarda bazı konakçı faktörlerini ve mediyatörleri inhibe edebilecek yöntemlerin sepsis tedavisindeki rolü başlıca araştırma konularından biri olmuştur (43, 44,45).

Sepsis bir enfeksiyon odağından başlar. Mikroorganizmaların burada çoğalmasıyla ve mikrobiyal endotoksin ve ekzotoksinlerin oluşmasıyla devam eder. Mikrobiyal çoğalma, toksinlerin ve endojen mediyatörlerin oluşumu; kompleman, kinin ve koagülasyon sistemi gibi fizyolojik sistemlerin etkileşimiyle sonuçlanır (9,27).

**Konağa ait faktörler ve enfeksiyon giriş kapısı:** Sepsise neden olan bakteriler dolaşıma genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girer. Bazen de sepsis damar içi kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endarterit, endokardit, mikotik anevrizmalar ve damar greftlerinden kaynaklanabilir. Sepsislerde en sık primer enfeksiyon odağını üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları oluşturmaktadır (1).

İnfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlar. Konak savunma mekanizmaları üç kategoride toplanabilir; Anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve

spesifik olmayan humoral defans. Tablo IV'te konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar özetlenmiştir.

**Tablo IV. Konak savunma mekanizmaları (1)**

<b>Savunma mekanizması</b>	<b>Bozan durumlar</b>
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma Sitotoksik ilaçlar Radyasyon
Fagositik hücreler	Granülositopeni Diabetes mellitus
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezlik
İmmünoglobülinler	B lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezlik
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

Tablo V'te sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda, konağa ait ve bazı tedavilerle ilgili risk faktörleri belirtilmiştir. Bu faktörler bakteriyel etkene göre de farklılık gösterebilir. Örneğin, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) sepsislerinden en sık damar içi kateterler sorumlu tutulmaktadır (1).

**Tablo V. Sepsis için risk faktörleri (1)**

---

**Konağa ait faktörler**

- Altta yatan öldürücü hastalık
- İleri yaş
- Siroz
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek yetmezliği
- Granülostopeni
- Geniş travma ve yanıklar
- Kortikosteroid ve diğer immünosupresif tedavi
- Lokal infeksiyonlar

**Tedaviye ait faktörler**

- Yoğun bakım ünitesinde tedavi
  - İnvaziv damar kateterleri
  - Fazla miktarda parenteral mayi veya kan ve kan ürünlerinin verilmesi
  - Hemodiyaliz
  - Diğer invaziv kateter ve enstrumantasyonlar (üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
  - Büyük cerrahi girişimler
- 

Sepsisli hastalarda, bakteriyemi aşağıdaki klinik durumlardan biri şeklinde başlar.

- a. İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde lokal infeksiyonun (peritonit, apse, hidronefroz veya kolanjit gibi) yayılması.

- b. Yenidoğanlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda, küçük bir infeksiyon odağından (sellülit, follikülit gibi) kaynaklanabilir. Bazen de infeksiyon odağı belirlenemez.
- c. Bakteri, iv kateter, iv mayi ile lokal bariyeri aşarak direkt dolaşıma geçer (1).

**Mikroorganizmaya ait faktörler:** Sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyonun gelişmesinde bakteriyal virulans faktörleri (aderans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi) rol oynar. Sepsis ve onun sonucu olarak gelişen klinik tabloların oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapılar ve toksinler rol oynar. Bu hücresel yapılar ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive eder. Sepsisteki patofizyolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlar (1,2,9,12,31,38,45-47).

Sepsisin temel mediyatörü gram-negatif bakterilerin hücre duvarındaki endotoksindir (2,9,12,47). Endotoksin “Lipid A” diye bilinen bir lipid komponenti olan, lipopolisakkarid yapıdır. Lipid A infüzyonu yapılan insan ve hayvanlarda interstisyel pnömoni, ARDS, akut tubuler nekroz, koagülopati ve hipoglisemi gibi sepsiste gözlenen klinik tablolar ortaya çıkmıştır (9,42). Lipopolisakkarid spesifik bir proteine (LPS bağlayıcı protein = LBP) bağlanır. Bu protein kompleksi monosit ve makrofajlar üzerindeki spesifik reseptörlere (CD14) bağlanır ve bu hücrelerden TNF- $\alpha$ , IL-1 (interleukin-1) ve IL-6 (interleukin-6) yapımını indükler (12,27,38,42, 47,48). Aynı şekilde trombositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler de etkilenir (27). Endotoksin, TNF- $\alpha$ , lökotrienler, PAF (trombosit aktive edici faktör) ve tromboksan A<sub>2</sub> damar permeabilitesini bozarlar (1,2, 35,47).

Endotoksini olmayan diğler organizmalar da sepsise neden olabilirler (2,36,46). Stafilokoksik toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1) ile toksik şok sendromu (TSS) adı verilen klinik tabloyu oluştururlar (27). Benzer klinik tablo pirojenik ekzotoksin (speA) yapan *S. pyogenes* infeksiyonlarında da bildirilmiştir (49). Diğler gram-pozitif organizmalar konağın endojen sistemleri ve hücreleriyle (örn. makrofaj) etkileşim sonucu bazı mediyatörlerin salınımına neden olur. Bu mediyatörler ortaya çıktığında sepsisin biyofiziksel ve biyokimyasal olayları başlar (36). Enterotoksin, ekzotoksin A, gram-pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, viral ve mantar antijenleri sepsis kaskadını başlatabilir (1).

## FİZYOPATOLOJİ

Mikrobiyal endotoksinler ve ekzotoksinler sepsisin patogeneğinde rol oynayan bir çok endojen mediyatörün salınımına neden olurlar (1,2,26,27). Endotoksin etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijendir ve mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğler hücreleri aktive eder. Bu hücreler de endojen mediyatörlerin salınımıyla koagülasyon kaskadını ve kompleman sistemini uyarırlar (1,47). Bu mediyatörlerin sayısı sürekli olarak artmaktadır (9). Mediyatörler konusunda araştırmalara devam edilmesinin önemli nedenlerinden birisi değler birer terapötik hedef olabilecekleri düşüncevidir (44). Tablo VI'da bu mediyatörler görölmektedir.

Bakteriel endotoksin veya LPS, LBP ile taşınır ve LPS –LBP kompleksi monosit hücre yüzeyindeki CD14 reseptörüyle etkileşir. Endotel gibi diğler hedef hücrelerde CD14 reseptörü yoktur. Ancak LPS-LBP kompleksi solubl CD14 molekülüne bağlanarak bu hedef hücreleriyle etkileşebilmektedir.(2,12,25,29,35,38,42,47,48).

**Tablo VI . Sepsisin endojen mediyatörleri (30)**

Konak hücresi	Mediyatörler		
	Pro-inflamatuvar	Düzenleyici	Antiinflamatuvar
Monosit/makrofaj	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 İnterferon- $\gamma$ Doku faktörü, Lökotrien B4 Prostanoidler, PAF♣ Nitrik oksit	IL-6, IL-12	sTNF- $\alpha$ R* IL-1ra ★ TGF- $\beta$ ♥
Lenfosit	İnterferon- $\gamma$ , TNF- $\beta$	IL-2	IL-4, IL-10
Nötrofil	İntegrin, Süperoksit		IL-13
Endotel hücresi	E-selektin, VCAM♠ ICAM ♠♠ Nitrik oksit		
Trombosit	Serotonin Koagülasyon kaskadı Bradikinin Kompleman kaskadı	PDGF♥♥	

♠: vasküler hücre adezyon molekülü ; ♠♠ : intrasellüler adezyon molekülü; ♥♥ : trombosit kaynaklı büyüme faktörü; ★: IL-1 reseptör antagonisti; ♥: değişici büyüme faktörü- $\beta$ ; \*: solubl TNF- $\alpha$  reseptörü. ♣: Trombosit aktive edici faktör. Diğer antiinflamatuvar moleküller ise; epinefrin, LPB, Tip II IL-1 reseptörü, Lökotrien B4- reseptör antagonisti , Solubl rekombinant CD-14'dür.

Endotoksin TNF- $\alpha$  üretiminin ve salınımının en güçlü uyarıcısıdır.(9,29,38). TNF- $\alpha$  sepsiste tanımlanan ilk ve en önemli mediyatördür ve diğer sitokinlerin yapımını uyarır (2,29,48). IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar sitokinler, uyarılmış monosit, lenfosit ve endotel hücrelerinden salınır (29,46). Bu proinflamatuvar sitokinler neden oldukları geniş doku hasarının direkt yada pozitif “feed-back” etkisiyle kendi üretimlerini uyarırlar ve klinik sepsis tablosuna neden olurlar (9).

TSST-1 ve speA gibi süperantijenik bakteriyel toksinler S.aureus ve S. pyogenes'den salınırlar ve stafilkokal veya streptokokal toksik şok sendromundan sorumludurlar. Süperantijenler T lenfositlerin uyarılmasını ve proliferasyonunu tetikleyen proteinlerdir. Bunlar antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki sınıf-II HLA molekülüne (MHC-II) bağlanırlar ve T-hücresinin değişken  $\beta$  zinciri etkileşerek T hücresinin proliferasyonuna ve proinflatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Diğer bakteriyel ekstrasellüler ürünler ise immün hücrelerin membran bütünlüğünü doğrudan bozabilir. Ayrıca maya hücre duvarı elemanları, viral, paraziter, fungal antijenler veya infeksiyöz olmayan uyarılar da sepsis kaskadını başlatabilirler. Düşük dozlarda konak savunmasını uyaran bu sitokinlerin kontrolsuz salınımları sepsisin yıkıcı sonuçlarına yol açarlar (2,9,29).

## **SİTOKİN KASKADI**

İnfeksiyona sistemik cevap “end” organ reseptörleri hedef alan makrofaj kökenli sitokinler yoluyla olur. Organizmanın son derece yoğun ve düzenli bir reaksiyonudur. Bir cevabın gerekli olduğu belirlendikten sonra organizma solubl protein ve lipid proinflatuvar moleküller üretir. Bunlar hücre savunmasını aktifler. Böylece yeni hasar oluşumu sınırlanır, oluşan hasar azaltılır ve yeni doku oluşumu başlatılır. Ancak bu proinflatuvar mediyatörler yıkıcı olmaya başladıklarında kompansatuvar bir anti-inflatuvar cevap gelişir. Oluşan anti-inflatuvar moleküller, hücrelerin proinflatuvar sitokin üretme kapasitelerini, antijen sunma aktivitelerini ve monositik MHC-II oluşmasını azaltırlar (30). Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda kompleks bir şekilde bu moleküllerin oluşabileceği görülmüştür (50,51). Başlangıçta lokal olan sitokin üretimi hastalık kontrol edilemez ise zamanla sistemik sürece dönüşür. Hastalık süresi de mediyatör sayısı ve oranlarını etkiler. Sonuçta metabolik bozukluk oluşur ve vücut kendi inflamatuvar cevabını kontrol edemez. Homeostaz sağlanamazsa masif

bir proinflamatuvar cevap (SIRS) oluşur. Diğer yandan kompensatuvar bir anti-inflamatuvar cevap ta uygun olmayabilir ve immünosupresyonla sonuçlanabilir. Bu durum immün paralizi yada Kompansatuvar Anti-inflamatuvar Cevap Sendromu (CARS) olarak tanımlanır. CARS vücudun inflamasyona cevabıdır ve immün paraliziden daha doğru bir tanımlamadır. Yanıklı hastaların enfeksiyona eğilimini ve hatta pankreatitli hastaların “anerji” sini bile açıklayabilir (30).

**Proinflamatuvar Sitokinler:** TNF- $\alpha$ , endotoksine bağlı doku hasarında ilk çalışılan sitokindir (32,48). TNF- $\alpha$  konak hücreyi P55 ve P75 olarak adlandırılan iki reseptör yoluyla etkiler (12,44,48). P55 reseptörü TNF  $\alpha$ 'nın etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. P55 geninde değişiklik yapılan deney hayvanlarının endotoksik şoka dirençli olduğu gözlenmiştir (46,52). Ancak TNF- $\alpha$  seviyesi birçok kanser türü, romatoid artrit, SLE ve AIDS olan hastalarda da yüksek bulunmuştur (2,29). Bu hastalıklarla sepsiste ölçülen TNF- $\alpha$  düzeylerinin hemen hemen aynı olması TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyon dışı rolleri de olan spesifik olmayan bir sitokin olduğunu düşündürmektedir (2).

IL-1 deney hayvanlarında ve insanlarda TNF- $\alpha$  ile aynı etkileri gösterir (2,27,29). IL-1 monosit ve makrofajların uyarılması, diğer sitokinlerin uyarılması ve adezyon moleküllerinin açığa çıkmasını sağlar (6). Deney hayvanlarına IL-1 verilmesi ateş, iştahsızlık, nötrofili yada nötropeni, GM-CSF (granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör) ve IL-6 seviyelerinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, ACTH (adrenokortikotrop hormon) salınımında azalma, hipotansiyon ve ARDS'na neden olur (42).

Sepsisli hastalarda IL-6 ve IL-8 in ölçülebilir düzeylerde olması prognoz ve tedavi açısından değer taşıyabilmektedir. IL-6 hafif bir endojen pirojen olup tek başına toksik değildir (29,42). TNF- $\alpha$ 'nın salınımını düzenler ve B hücrelerinin farklılaşmasını ve uyarılmasını sağlar (6,29). Aynı zamanda trombosit yapımı için potent bir uyarıcıdır. IL-8 ise

esas olarak nötrofiller için kemotaktiktir (29,42,44). Sepsisli hastalarda sirkülasyonda yüksek oranda IL-8 bulunurken, infeksiyöz olmayan şokta gözlenmemiştir (44). Bir klinik çalışmada ARDS gelişme riski olan hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-8 yüksek bulunmuştur (53). Benzer bir çalışmada bronkoskopi sonrası IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  serum seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (54).

**Anti-inflamatuvar Sitokinler:** IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinler düzenleyici moleküller olarak tanımlanır. IL-1 ve TNF- $\alpha$  salınımının makrofajlarla etkileşerek düzenlenmesi, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve prokoagulan aktivitenin azaltılmasında rolleri vardır (29,44). Sepsisli hastaların serumunda yüksek düzeylerde bulunurlar ve inflamatuvar uyarılarla ilişkilidirler (44). IL-13 uyarılmış T hücrelerinden salınır ve monositlerden endotoksine bağlı inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılar. Ayrıca interferon sentezinin düzenlenmesinde IL-2 ile sinerjistik aktivite gösterir (32,44). IL-11, solubl TNF- $\alpha$  reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri proinflamatuvar sitokin oluşumunu azaltan diğer anti-inflamatuvar sitokinlerdir (30).

**Trombosit Aktive Edici Faktör ( PAF ):** Sepsiste inflamatuvar hücrelerde yapılan vazoaktif bir lipiddir (6). İnflamasyon ve iskemik olaylarda da rol oynadığı düşünülen PAF, endotel hücreleri, Polimorfonükleer lökositler, trombositler, monositler, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir. Aktif makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  ve IL-1; endotel hücreleri, nötrofiller ve makrofajlarda PAF sentezini artırmaktadır (42). PAF trombosit agregasyonunu, vazodilatasyonu ve kapiller geçirgenliği artırır (6).

**Nitrik Oksit (NO):** Önceden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen NO'nun sepsis sürecindeki en son mediyatör olduğu düşünülmektedir ve vasküler tonus üzerine etkili, hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynayan önemli bir transmitterdir. NO

endotel hücreleri, endokard, miyokard, damar düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve trombositlerde bulunan ve IL-1, TNF- $\alpha$ , interferon  $\gamma$  gibi sitokinlerle indüklenen nitrik oksit sentaz enzimi tarafından sentezlenir (29,38,42,44). NO salınımı vazokonstrüksiyona cevap vermeyen derin bir vazodilatasyon ile sonuçlanır (29,42,44). Deneysel şok modellerinde NO sentezinin inhibe edilmesi endotoksin veya sitokinle oluşturulan şokta kan basıncını yükseltir ve damarın  $\alpha$ -agonistlere yanıt vermesini sağlar (42).

NO septik şoktaki “vasopleji”den sorumlu tutulmaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerine negatif inotrop etkisi vardır. Bu nedenle miyokardiyal depressif faktörler arasında tanımlanmıştır ve dilate kardiyomyopati hastaların kalplerinde ve kalp yetmezliği olan hastaların plazmalarında yüksek NO aktivitesi gözlenmiştir (44,55). Bazı çalışmalarda endotoksin ve IL-1 gibi mediyatörlerin miyokardda NO yapımına neden olabilecekleri ve miyokardiyal depresyon oluşabileceğini ortaya koymuştur (56,57).

Nötrofillerle endotel arasındaki ilişki inflamasyon patofizyolojisinde çok önemli bir yer tutmaktadır ve NO'nun bu olaydaki rolü araştırılmaktadır. Sonuç olarak NO'nun sepsiste önemli bir mediyatör olduğu ve doku harabiyetine uzanan süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (44).

Mikroorganizmaların veya toksinlerin aracılığıyla bu sitokinlerin bir veya birkaçının uyarılması, üretilmesi veya değişimi periferik damarlarda ve kalpte derin etkilere neden olur (2). Sitokinler direkt olarak doku hasarına yol açmazlar. TNF  $\alpha$  ile başlayan karmaşık etkileşimler sonucu, doku metabolizması, kardiyak fonksiyonlar ve damar tonusu olmak üzere üç büyük mekanizmada bozukluklar oluşur (29). TNF  $\alpha$ , IL-1 ve PAF'ün salınmasından sonra araşidonik asit lökotrienlere, tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ve prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek interferon  $\gamma$ , IL-2, IL-4 ve GM-CSF salınımına neden olur. Kompleman aktivasyonunu takiben mast hücrelerinden salınan histamin, kontakt sistemin aktivasyonu ile oluşan bradikinin ve aktif trombositlerden

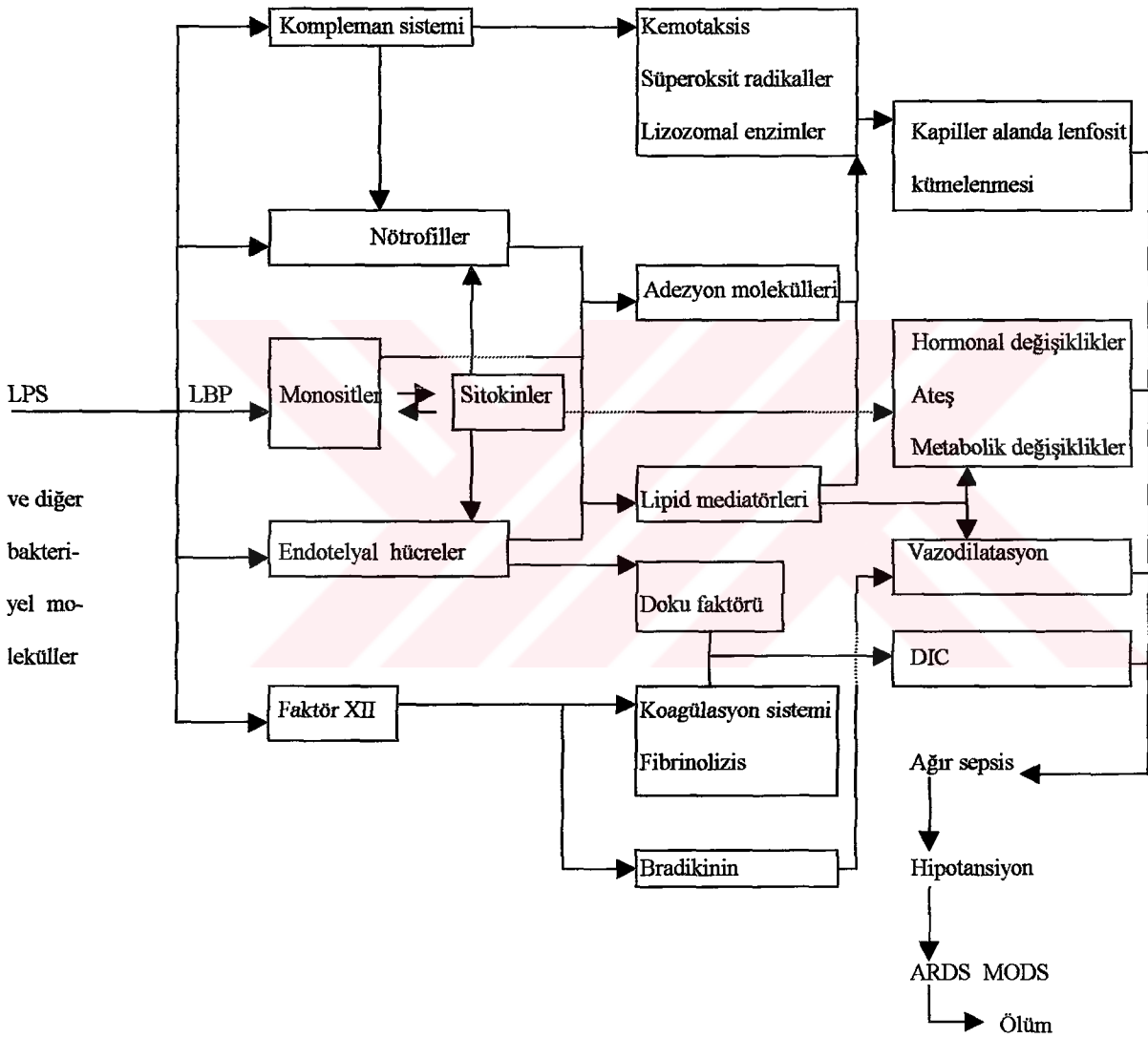
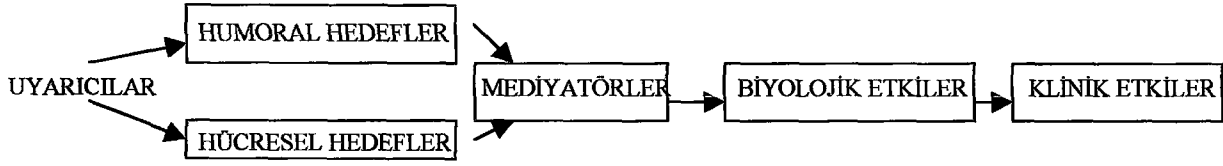
salınan serotonin de vazoregulator mediyatorlerdir (1). Bu ajanların hemen hepsi damar endoteli üzerine direkt etkilidir (1,2,58). Endotoksin ve TNF- $\alpha$ 'da direkt etkiyle endotel geçirgenliğini artırır. Son zamanlarda tanımlanan ve sepsiste güçlü vazoregulator rol oynayan NO ve endotelin-1 endotelden salınır (1,29,58). Endotelin-1 kuvvetli bir vazokonstrüktör ajandır ve NO'nin vazodilatator etkilerini dengeler (29,58). Kompleman sisteminin uyarılması da (özellikle C3a ve C5a) vasküler anormallikler ve nötrofil aktivasyonu ile sonuçlanır (29,47). Kompleman damar geçirgenliğini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar ve degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik O<sub>2</sub> radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Bunlar da endotel geçirgenliğini artırır. Ortaya çıkan endotel hasarı mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Septik şokta kardiyak "output" taki artışa rağmen sistemik ve mikrosirkülatuar kan akımında anormallik mevcuttur. Nötrofiller esnekliğini kaybeder, kapiller geçiş bozulur ve nötrofil-endotel etkileşimiyle ortaya çıkan adezyon molekülleri lökoagregatların oluşmasına neden olur. Kompleman aktivasyonu da lökoagregatların oluşumuna katkıda bulunur ve sonuçta vasküler tıkaçlar oluşur. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve diğer endojen mediyatorler kontakt koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktör (faktör XII)'ün aktivasyonu plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür ve bunu pıhtılaşma izler, fibrinolitik aktivite artar (1). Küçük damarlarda ve kritik hedef organların mikrovasküler yatağında fibrin birikimine ve sonuçta organ yetmezliğine neden olur. Pıhtılaşma proteinlerinin aşırı tüketimi (faktör II,V,VIII ) kanamaya yol açabilir ve DIC tablosu oluşur. Sağlıklı gönüllülerde LPS infüzyonu TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 salınmasına ve trombin yapımının artışına yol açar. Tek başına TNF- $\alpha$  koagülasyon sistemini aktive edebilir. Başlangıçta koagülasyon sisteminin ekstresek aktivasyonu olmakla birlikte, oluşan hipotansiyon sonuçta fibrinolitik sistemi aktive eder (1,29,42).

Klinik bulguların altında yatan patofizyolojik değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

1. İlerleyici endotelial fonksiyon bozukluğu ve mikrovasküler permeabilite artışı
2. Mikrosirkülasyonu bloke eden trombosit birikimi, reperfüzyon iskemisi, sıcak şok proteinlerinin indüksiyonu
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve protein C- protein S inhibitör sürecin zayıflaması
4. Derin vazodilatasyon, sıvı transudasyonu, kan akışının bozulması ve derin şok

Şekil 2' de sitokinlerin humoral faktörlerle etkileşimleri ve septik şokun gelişmesindeki rolleri şematize edilmiştir.

Sepsis bütün organ ve sistemlerde fonksiyon bozukluğuna yol açan bir klinik tablodur. Bu değişiklikler başlangıçta bir bölgede sınırlı ve geri dönüşümlü olmakla birlikte zamanla tüm sistemleri içine alan geri dönüşümsüz nitelik kazanır (2,29). Sepsis olarak tanımlanan bu tablo, endotel hasarının artması ve ek olarak diğer mediyatörlerin dolaşıma geçmesiyle oluşan hipotansiyonla ilerleyerek ağır sepsis, septik şok ve ölümle sonuçlanır. Ağır sepsiste görülen organ yetmezlikleri Tablo VII'de görülmektedir.



**Şekil 2. Septik şokun patogeneğinde sitokinlerin ve humoral faktörlerin etkileşimleri (47)**

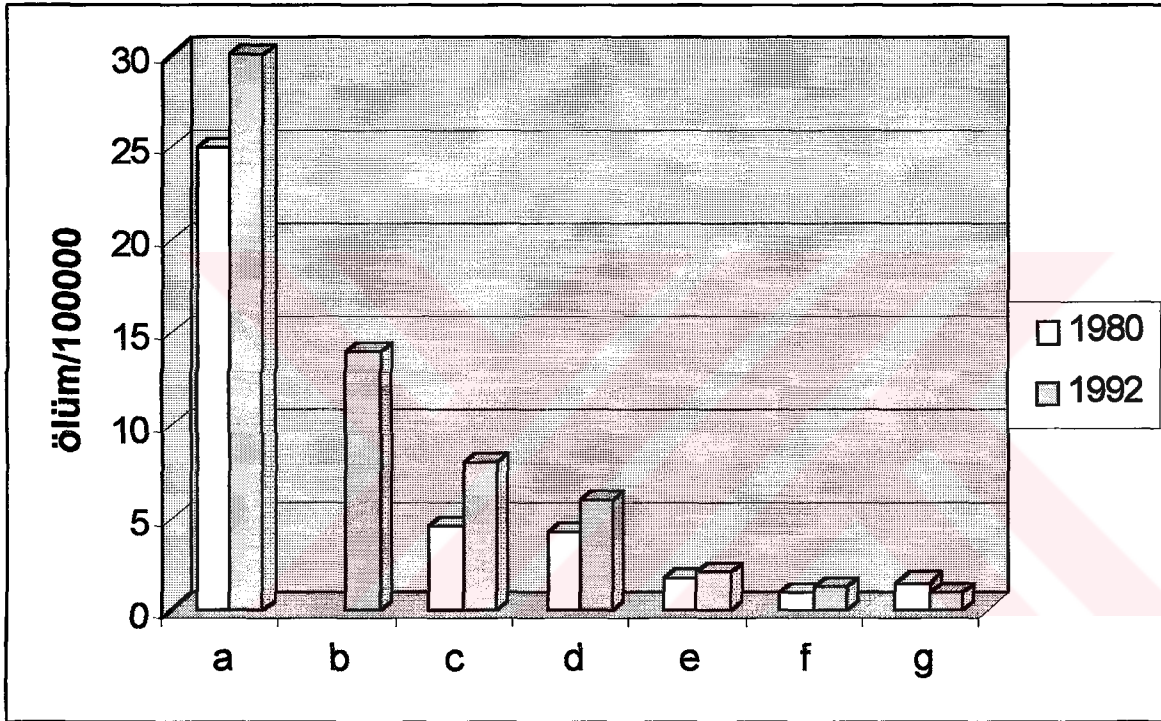
**Tablo VII. Ağır sepsiste organ yetmezlikleri (9)**

<b>Sistem</b>	<b>Organ fonksiyon bozukluğu/klinik bulgular</b>
Kardiyak	Miyokard kasılmasında azalma, vazokonstrüksiyon
Vasküler	Düz kasların kasılması, damar geçirgenliğinde artma vazodilatasyon, endotel hasarı, kan akımında anormallik
Hematolojik	Trombosit agregasyonu, lökosit degranülasyonu lökosit adezyonu, DIC
Pulmoner	ARDS, vazokonstrüksiyon, hipoksemi
Hepatik	Sarılık, Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Renal	Oligüri, azotemi, akut tübüler nekroz, asidoz, proteinüri
Gastrointestinal	Adinamik ileus, diyare, gastrointestinal kanama
Nöral	Şuur değişikliği

## **PROGNOZ**

CDC'e göre sepsis günümüzde infeksiyöz ölümlerin üçüncü nedenidir (30) (Şekil 3). Sepsis ve septik şok ABD'nde ölüm nedenleri arasında onüçüncü sırada rapor edilmiştir. Her yıl 300.000-500.000 arası yeni sepsis vakası bildirilmekte olup mortalite kabaca %20-30 arasındadır (6,12,13,47,58). Mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik tüm itinalı çalışmalara, antibiyotik teknolojisinde yoğun gelişmelere ve sepsis tedavisinde kullanılan yeni tedavi yöntemlerine rağmen ölüm oranı hala %15-40 arasında bildirilmektedir (10,22,26,47). Gram-negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50 (4,7,59), gram-pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30 (36) ve anaerop sepsislerde ise %15-30'dur (29). Septik şokun gelişmesi halinde ise ölüm oranı %40-65 arasında değişmekte olup % 90'a kadar ulaşabilmektedir (2,3,9,11,12,47).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sepsiste ölüm oranı % 17-45 arasında değişmekte olup, septik şokun gelişmesi halinde ise % 78'e kadar çıktığı bildirilmektedir (4,26). Sepsis özellikle, yaşlılarda, immünyetmezlikli hastalarda ve kritik hastalığı olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran yaygın nedenlerden biridir (5). Sepsiste prognozu etkileyen faktörler Tablo VIII'de özetlenmiştir (1).



a: akciğer, b:AIDS, c:sepsis, d:üriner sistem, e: kalp, f: hepatobiliyer sistem, g: tüberküloz

**Şekil 3. CDC'e göre infeksiyöz ölümlerin başlıca nedenleri (30)**

**Tablo VIII. Sepsiste prognozu etkileyen etkileyen faktörler (1)**

- 
- Altta yatan hastalıklar
    - Nötropeni
    - Hipogammaglobülinemi
    - Diabet
    - Alkolizm
    - Böbrek yetmezliği
    - Solunum yetmezliği
  - Tedavi başladığında infeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri gibi)
  - Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi )
  - İnfeksiyon kaynağı
  - İnfeksiyonun geliştiği yer (nozokomial)
  - Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
  - Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
  - Tedavinin başlamasına kadar geçen zaman
  - Yaş
- 

### **SEPSİSTE STEROİD TEDAVİSİ**

Sepsis veya septik şokta yüksek doz steroidlerin kullanımı birçok çalışmada yararlı bulunmamıştır (8,22). Hayvan deneylerinde bakteriyemi öncesi veya mümkün olan en erken dönemde verilmesi ile yararlı etkiler elde edilmiştir (23,60). Yapılan çalışmalarda, eğer septik şokta steroid kullanılacaksa, şokun erken evresinde ve farmakolojik dozlarda (metilprednizolon 30 mg/kg günde bir yada en çok dört doz şeklinde) önerilmektedir. Metilprednizolon, kompleman aracılığıyla granülosit agregasyonunu önleme etkisi en güçlü

olan steroiddir. Yüksek doz steroid tedavisinin amacı steroidin aşağıda sıralanan etkilerinden yararlanmaktır (61).

- Hipofizden ACTH ve  $\beta$ -endorfin salınımını baskılar.
- Endotoksin ise  $\beta$ -endorfin salınımını artırır.
- Granülosit agregasyonunu önler.
- Hücre hasarını önler.
- Bakteriemi sonucu gelişen anormal alveolokapiller geçirgenliği azaltır.

Bir çalışmada Schumer (24) 30 mg/kg metilprednizolon veya 3 mg/kg deksametazonun plaseboya göre mortaliteyi önemli oranda azalttığını göstermiştir. Ancak Sprung ve arkadaşları (8) aynı dozda metilprednizolon veya 6 mg/kg deksametazon'un geç olgularda plasebodan farklı etki göstermediğini saptamışlardır. Bone ve ark. (25) ile “The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group” (22) iki büyük, çok merkezli, kontrollü çalışmada sepsis yada septik şokta steroidlerin yararlı etkilerinin olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmalarda yüksek doz metilprednizolonun sepsisli hastalarda şok ve ARDS gelişmesini önlemediği, şoku düzeltmediği ve ölüm oranını azaltmadığı ortaya konmuştur. Sepsis ve septik şokta steroid tedavisiyle ilişkili çalışmalar Tablo IX’da sıralanmıştır.

**Tablo IX. Sepsis ve septik şokta steroid tedavisi (61).**

Klinik seri	Yıl	Hasta sayısı	Ölüm oranı (%)	
			Kontrol	Steroid
Bone ve ark.	1982-1985	382	29	59
VA Sepsis çalışma grubu	1983-1986	223	22	21
Sprung ve ark.	1979-1982	59	69	76
Schumer	1967-1975	172 (prospektif)	38.4	10.6
		328 (retrospektif)	42.5	14
Kreger ve ark.	1965-1974	269	36	64

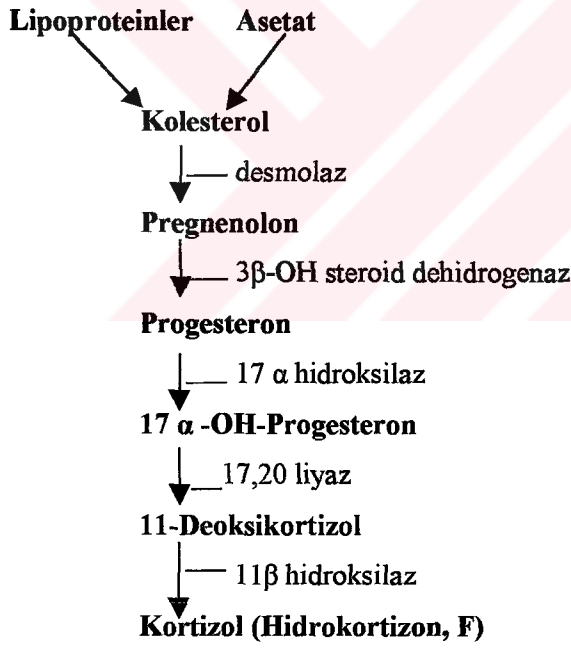
VA: Veterans Administration

Sepsis ve septik şokta steroid tedavisiyle ilgili yapılan 32 çalışma incelendiğinde sadece %44'ünde uygun kontrol grubu kullanılmış ve %41'i prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaların sadece %59'unda tedavi edilen hastaların tanısında yeterli kriterler tanımlanmıştır. Alt hastalıkların varlığı ve hastalığın klinik derecesi 12 çalışmada belirtilmiştir. Steroid tedavisinin olası komplikasyonları 32 çalışmanın sadece 12'inde değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda birbirinden oldukça farklı dozlarda steroid kullanılmıştır. Birçok çalışmada tedavi süreleri belirsizdir. Sadece 12 çalışmada açık bir tedavi rejimi tanımlanmıştır (60).

Klinik görünümdeki çeşitlilik, tanı güçlükleri ve gelişen klinik tabloya göre oldukça farklı ölüm oranlarının ortaya çıkması sepsis ve tedavisiyle ilgili yapılan klinik çalışmalarda başlıca güçlüklerdir. İleride yapılacak çalışmalarda standart tanı yöntemleri ve tedavi protokolleri kullanılarak bu güçlükler giderilmelidir.

## ADRENAL BEZLER VE KORTİZOL

Adrenal bezler ekstraparitoneal olarak her iki böbreğin üst kutbuna yerleşmiş endokrin bezlerdir (43,62). Korteks ve medulla olarak iki kısımdan oluşmuştur. Adrenal korteks tüm bezin yaklaşık %90'ını oluşturur ve ortada yerleşmiş olan medullayı çevreler. Adrenal korteks üç histolojik kısımdan oluşur. Bunlar aldosteron salgılayan zona glomeruloza, glukokortikoidleri salgılayan zona fasikulata ve androjen steroidleri salgılayan zona retikularistir (43,62). Kortizolün sentezi Şekil 4'te şematize edilmiştir (26, 43).



Şekil 4. Kortizolün sentezi (43)

İnsanlarda en önemli glukokortikoid hormon kortizol, minerolakortikoid hormon ise aldosterondur. Glukokortikoidler özellikle stres dönemlerinde hayatta kalmak için şarttır ve çeşitli metabolik olayları, hemodinamik fonksiyonları ve gelişme süreçlerini düzenlerler (43,63).

### **Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks (HHA)**

Adrenal korteksten glukokortikoidlerin salgılanması ACTH'un kontrolü altındadır (15,62). ACTH anterior hipofizdeki kortikotrof hücrelerden salgılanır ve kısa zincirli, 39 aminoasit içeren bir polipeptid olup plazmadaki yarı ömrü 10 dakikadır. ACTH'un salgılanmasındaki en önemli faktör kortikotropin salgılatıcı hormon'dur (CRH). Bunun dışında arginin vazopressin (AVP) de ACTH salgılanmasında rol oynayan bir diğer önemli peptiddir. AVP hem ACTH salgılanmasını sağlar, hem de CRH'un etkisini artırır. CRH hipotalamusta sentezlenir ve "median eminence" de portal dolaşıma verilir. Buradan da anterior hipofize taşınır. Glukokortikoidler hem hipotalamus hem de hipofiz seviyesinde etki ederek HHA'nın aktivitesini baskırlar. Erken "feedback" etki hipofiz seviyesinde olur ve CRH'na cevabı baskırlar. Geç "feedback" etki ise hem hipofiz ve hem de hipotalamus seviyesinde olur. Ayrıca ACTH da CRH salınımını engeller (10,15).

ACTH 2-3 dakika içinde kortizol salgısını artırır. Bu etki depolanmış hormonun salınımının artmasına değil, kolesterolün pregnenolona dönüşümünün ve bu yolla kortizol sentezinin artmasına bağlıdır. Daha uzun süren uyarı protein, RNA ve DNA sentezinin artmasına ve adrenalde hem hipertrofi hem de hiperplaziye yol açar. ACTH hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve adenilsiklazı aktive eder. Sonuçta siklik adenosin mono fosfat oluşur ve proteinlerin fosforilasyonu ile steroid yapımında rol oynayacak fosfolipidlerin yapımı sağlanır. ACTH'un etkileri aynı zamanda  $Ca^{++}$ 'a bağımlıdır. Kortizol salınımını düzenleyen üç ana mekanizma vardır (43):

1. Salınımın sirkadyen ritmi beyin tarafından düzenlenir.
2. Bazı uyarıcı faktörler kortizol yapımını artırabilir.
3. CRH ve ACTH'un yapımı üzerinde glukokortikoidlerin negatif düzenleyici etkileri vardır.

**Spontan Ritimler:** ACTH ve kortizol düzeyleri sirkadiyen olarak değişiklik gösterir.

Salınımları öğleden sonra ve akşam azalır. Saat 03.00 ve 04.00'de artmaya başlar. Bu salınım pulslar halindedir ve pulsların aralarında 40 dakika ile saatler arasında değişebilen süreler vardır. Kortizol yapımındaki değişiklikler bu pulsların sayılarının değişmesi ile meydana gelir (43,62). Kortizol düzeyleri dakikalar içinde çok aşırı değişiklikler gösterebilir. Bu nedenle tek bir plazma kortizol düzeyi ölçümü, kortizol yapımı hakkında yeterli bilgi vermeyebilir (43). Kortizol yapımını altı misline kadar artırabilecek fizik stresler arasında büyük travmalar veya cerrahi, ağır hastalıklar, hipoglisemi, ateş, yanıklar ve ağır egzersiz sayılabilir. Kortizol düzeylerindeki değişimler konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklarda, santral sinir sistemi hastalıklarında, hipofiz tümörlerinde görülebilir. Bu listeye kusma, ishal, su ve tuz kaybı, açlık, anoreksiya nevroza, alkolizm, kronik böbrek yetmezliği eklenebilir. Değişik uyarıların HHA aks üzerine etkileri Şekil 5'te görülmektedir.

Dolaşımdaki kortizolün %90-93'ü plazma proteinlerine bağlıdır. Bu bağlanmanın %80'i karaciğerde sentezlenen kortizol bağlayan globülin (CBG) ile olur. Kortizolün bir kısmı albümine ve diğer plazma proteinlerine bağlanır. Geriye kalan kısım serbest kortizol olarak kanda bulunur. Kortizolün biyolojik etkilerinden bu serbest kısım sorumludur (15,43). CBG'nin plazmadaki 25 mg/dl düzeyindeki kortizolu bağlama kapasitesi mevcuttur. Plazma kortizol düzeyleri bu saturasyon kapasitesini aşınca dolaşımdaki serbest kortizol oranı artar. CBG nin arttığı konjenital, östrojen tedavisi, gebelik, diabetes mellitus ve hematolojik bozukluklar gibi durumlarda kortizol düzeyi artmış olarak bulunur. CBG'nin karaciğer

hastalıklarında sentezinin azalmasına; nefrotik sendromda ise böbrekten kaybının artmasına bağlı olarak plazma kortizol düzeyi düşük bulunur (43). Ancak kortizol düzeylerini düzenleyen fizyolojik mekanizmalar bağlı değil, serbest kortizol fraksiyonuna cevap verirler. Bu nedenle primer olarak CBG konsantrasyonları arttığında veya azaldığında total kortizol düzeyleri de buna bağlı olarak değişir, ancak serbest kortizol düzeyleri aynı kalır.

## **GLUKOKORTİKOİDLERİN ETKİLERİ**

**Metabolizma üzerine etkileri:** Glukokortikoidler karaciğer, beyin, kalp ve eritrositler dışında birçok dokuda glukoz tutulumunu bloke ederler. Bu dokuların çoğunda glukoproteinlerin ve nükleik asitlerin hem sentezini engeller hem de bu moleküllerin "turnover"ını artırırlar. Glukokortikoidler karaciğerde glikojen yapımını direkt olarak artırırlar ve periferde glukoneogenezi indirekt olarak uyarırlar. Son olarakta insülinin etkilerini ve reseptörlere bağlanmasına azaltmaya eğilimleri vardır. Glukokortikoidler tüm bu etkilerin sonucunda hiperglisemiye, ketozise ve hiperlipidemiye eğilim yaratırlar.

**İnflamatuvar ve immünolojik cevaplar üzerine etkileri:** Glukokortikoidlerin artışı inflamatuvar ve immünolojik cevapları baskılar, fakat bu hormonların normal şartlarda immünolojik sistemi modüle edip etmedikleri bilinmemektedir. Fazla salgılandıklarında antijen işlenmesini T hücre fonksiyonlarını iltihabi cevabın hücresel mediyatörlerinin sentezini (örn; interleokinler, plazminojen aktivatörü, lenfokinler ve diğer aktif peptidler, prostoglandinler ve diğer eykosanoidler), inflamasyon bölgesine hücrelerin göçünü ve iltihabi reaksiyonları baskırlar. Fazlalıklarında kan monosit, lenfosit ve eozinofil sayıları azalır ve polimorf nüveli lökosit sayısı artar. Yüksek dozlarda verilen steroidler büyümede durma, miyopati, ağır osteoporoz, doku frajilitesi, yara iyileşmesinde gecikme, ciltte incelme ve

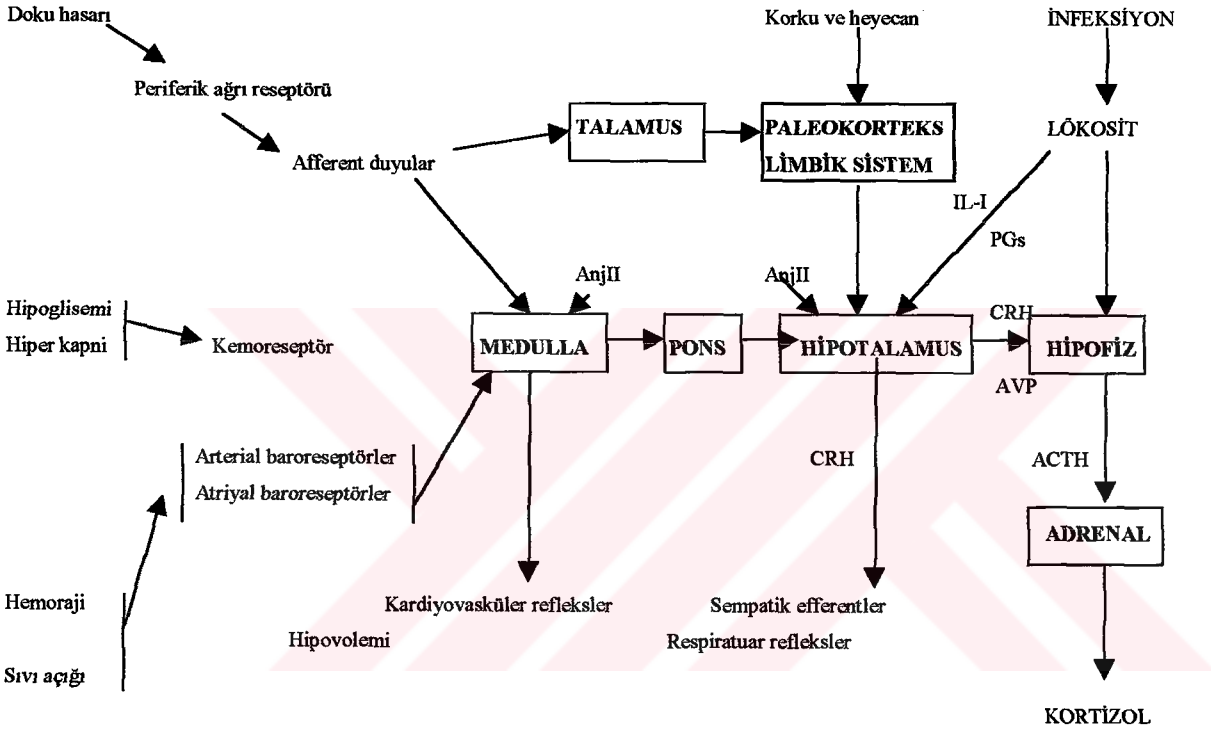
strialara neden olur. Glukokortikoid fazlalığında hipertansiyon gözlenir, ancak bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (43).

Glukokortikoidler suyun hücre içine girmesine engel olarak, hücre dışı sıvı hacminin korunmasını ve böylece stres hallerinde çok önemli olan doku perfüzyonunun devamlılığını sağlar. Vazopressin sekresyonunu inhibe ederek, glomerül filtrasyon miktarını artırır ve doğrudan böbrekte tubuluslar üzerine etki yaparak böbreklerden su atılımını artırır (15,26,43).

Glukokortikoid eksikliği olan hastalarda hipotansiyon görülebilir ve renin substrat eksikliği nedeniyle vazopressör maddelerin etkilerine direnç vardır. Potent bir vazodilatatör olan PGI<sub>2</sub> üzerindeki inhibisyonun kalkması, bu hormonların eksikliğinde periferik damar tonusunun azalmasına yol açar. Glukokortikoidler ruhsal durumu ve davranışı da etkiler. Kortizol düzeyinin yüksekliği ya da düşüklüğü emosyonel bozukluklara sebep olabilir.

Glukokortikoidlerle diğer hormonlar arasında kompleks bir etkileşim vardır. Vazopressin salgısını inhibe ederler. ACTH eksikliğinde hiponatremi ve su intoksikasyonu görülebilir. Glukokortikoidler sekonder olarak insülin ve parathormon salgısını artırırlar ve bazen büyüme hormonu, prolaktin, insülin, glukagon, tirotropin ve testosteronun etkilerini azaltırlar. Epinefrin ve glukagon ile hepatik glükoneogenezin uyarılması açısından sinerjik etki yaparlar.

Glukokortikoidler tüm fizyolojik etkilerini özgül bir intrasellüler reseptör molekülüne bağlanarak yaparlar. Steroidler pasif diffüzyonla hücre içine girerler ve özgül glukokortikoid reseptörüne bağlanırlar. Steroid bağlandıktan sonra hormon reseptör kompleksi DNA'ye bağlanma yeteneği kazanır. Bu regülatuar DNA dizilerine glukokortikoid cevap elemanları (GRE) denir. Transkripsiyonun GRE'ler yoluyla direkt aktivasyonu gerçekleşir. Glukokortikoidler birçok genin transkripsiyonunu artırır (43). Çeşitli uyanların HHA aks üzerine etkileri Şekil 5'de görülmektedir



Anj II : Anjiotensin II ; PGs : Prostaglandinler ; CRH : ACTH salgılatıcı hormon ; AVP . Arjinin vazopressin.

**Şekil 5 . Çeşitli uyaranların HHA aksa etkileri (16)**

## SEPSİSTE HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS

HHA aks kapsamlı şekilde incelenmiştir, ancak sepsis, travma, solunum yetmezliği gibi kritik hastalıklardaki fonksiyonu tam olarak anlayamamıştır (17). Pek çok çalışma kortizol seviyelerinin yükseldiğini ortaya koymuş ve artış derecesinin hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (15,17). Ağır infeksiyonu olan bazı hastalarda adrenal yetmezlik meydana gelebileceği de bildirilmiştir. ACTH seviyeleri başlangıçta yükselir ve ACTH'la paralel olarak hipofizden salınan  $\beta$  lipotropinde bunun kanıtıdır. Üç-5 gün sonra ACTH seviyeleri düşer ve önemli seviyede artmış kortizol seviyelerine rağmen düşük kalır. İlk fazdaki ACTH salınımı muhtemelen fizyolojik CRH ve AVP sekresyonu nedeniyle. Fakat IL-1 ve 6 gibi sitokinlerin de CRH yoluyla, ACTH salınımına yol açtığı bilinmektedir (15,17). Özellikle IL-1 $\beta$ 'nın HHA aksın kuvvetli bir stimülanı olduğu gösterilmiştir (15). IL-6 da aynı IL-1 gibi hem hipotalamik, hem de hipofizer düzeyde CRH ve ACTH salgılanmasını artırır. IL-1 ve IL-6 ayrıca adrenal bez üzerine direkt etki göstererek glukokortikoid salınımını artırır. TNF, IL-2 ve IL-6'nın HHA aks üzerine benzer etkileri vardır. Ancak en önemli sitokin IL-1'dir (15). Her ne kadar sitokinlerin esas yapım yeri inflamasyon bölgesi ise de endotoksin hipotalamus ve hipofizde de sitokinlerin yapımına yol açar ve HHA aksı aktive eder.

Strese ACTH'un bifazik yanıtı, diğer bazı faktörlerin hem ACTH salınımını inhibe ettiğini hem de adrenal kortizol üretimini uyardığını akla getirmektedir. Kritik hastalıklarda seviyesi yüksek olan atriyal natriüretik peptidin (ANP) ACTH salınımını inhibe edebileceği ortaya konmuştur. Aynı zamanda endotelin-1'in yüksek seviyelerinin adrenal kortizol üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu septik şoklu hastalarda dolaşımdaki yüksek endotelin konsantrasyonlarıyla desteklenmektedir. Kritik hastalıklarda adrenokortikal

fonksiyonun androjen ve mineralokortikoid sentezinden kortizol sentezine doğru kaydığı öne sürülmektedir. Bu görüşü destekleyen kanıt dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyelerinin kortizole göre hem bazal hem de ACTH stimülasyonunu takiben azalmasıdır. Yüksek total kortizol seviyeleri serbest kortizolde rölatif daha büyük bir artışı maskeleyebilir. Çünkü CBG seviyeleri kritik hastalıklarda düşüktür (17). HHA aksın aktivasyonu sonucu oluşan glukokortikoidler hipofiz, hipotalamus ve beynin diğer bölgeleri üzerine negatif “feed back” etki gösterirler. Glukokortikoidler ayrıca inflamasyon bölgesinde sitokinlerin yapım ve/veya sekresyonunu da azaltırlar (15). Tablo X’da HHA aksın karakteristiği görülmektedir.

**Tablo X. Kritik hastalıklarda HHA aksın karakteristiği (17)**

- 
- Diurnal varyasyonun kaybıyla artmış kortizol seviyesi
  - Bifazik ACTH cevabı: Başlangıçta yüksek, sonra düşük
  - CBG seviyelerinde azalma
  - Glukokortikoid reseptör afinitesinde azalma.
- 

Sepsisli hastaların periferik kandaki mononükleer hücreleri üzerinde bulunan glukokortikoid reseptör sayıları, hastaların kan örneğinin alındığı andaki vücut ısılarıyla ters olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların reseptörleri bazı AIDS’lu hastalardaki bulgularla paralel olarak düşük kortizol afinitesine sahiptirler. Bu adaptasyon, hücreleri kortizolun ters etkilerinden koruyabilir ve kortizolun negatif “feed back” etkisini bloke ederek ACTH sekresyonunu da artırabilir. Fakat bu bulgular periferik mononükleer kan hücrelerindedir ve hücrelerde neler olduğunu yansıtmayabilir. Periferik mononükleer kan

hücrelerini glukokortikoidlerin supressif etkilerinden kurtaran bu mekanizmanın organizmaya yaşamsal bir avantaj sağlaması da çok büyük bir olasılıktır (17).

Rothwell ve ark'nın (65) septik şoklu hastalar üzerinde yaptığı araştırmada ACTH stimülasyonundan sonra 9 µg/dL'den daha az kortizol artışı olan hastaların hepsinin öldüğü bildirilmiştir. Ondokuz hasta arasında yaşayan altı hastada artış 9 µg/dL'den daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta, düşük bazal kortizol ve ACTH stimülasyonundan sonraki zayıf bir artış yüksek mortalite ile birlikte. Bu vakalar adrenal yetmezlik gibi ele alınmalıdır. Çok yüksek kortizol değerleri de daha ağır hastalık ve kötü prognozla beraberdir. İyileşen hastalarda kortizol seviyelerinin uygun artışı ACTH stimülasyonuna normal bir cevapla beraberdir. Ancak ACTH'a düşük kortizol cevabı ile yüksek mortalite arasındaki ilişkinin kortizol eksikliğine mi yoksa daha yaygın bir organ yetmezliğine mi bağlı olduğu belli değildir (15,17).

Reincke ve ark.(21) 53 yoğun bakım hastasında CRH stimülasyon testi çalışmışlardır. Kontrol grubuyla CRH uygulandıktan sonra bazal ve pik ACTH seviyeleri önemli derecede yüksek olan hastalar karşılaştırılmıştır. Ayrıca ACTH seviyeleri önemli derecede yüksek olup daha sonra ölen hastalar, yaşayanlarla karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar hastalığın erken safhalarında, kortizolün ACTH sekresyonuna negatif "feed back" etkisinin azaldığını göstermiştir. Bunun glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonlarının değişmesiyle ilgili olabilir. CRH'a abartılı ACTH cevabı vazopressin gibi diğer ACTH sekretojenleri ile ilgili de olabilir (17).

Sibbald ve ark. (18) tarafından seçilmiş bir grup hastada yapılan çalışmada, 26 hastanın beşinde ACTH'a yetersiz adrenal kortizol cevabı görülmüş ve bu beş hastanın dördü ölmüştür. Bu subgrupta yalnızca yaşayan hasta glukokortikoid tedavisi almıştır. Akut hasarlarda hiperkortizolemik cevabın olduğu bilinmesine rağmen, glukokortikoid tedavisi yararlı olabilir.

Hayvan çalışmaları ve ilk klinik çalışmalar bunu desteklemiştir. Fakat birçok geniş çalışmada yüksek doz glukokortikoidlerin başarısız olduğu ve sepsisli, septik şoklu veya ARDS'lu hastalarda hiçbir yararının olmadığı görülmüştür. Bu çalışmaların hepsinde yüksek doz glukokortikoidler kullanılmıştır (8,22,25). Romatoid artritli hastalardan elde edilen son bilgi düşük doz glukokortikoid tedavinin etkili olduğudur (64). Bu yüzden, hastalarda yüksek doz glukokortikoid tedavisinin terapötik rolü yoktur. Buna rağmen glukokortikoid replasmanı ile zayıf adrenal fonksiyonları olan hastaların daha iyi duruma gelmeleri mümkündür (65).

### **HHA aksı değerlendirilmede kullanılan testler**

#### **1. ACTH stimülasyon testi**

-Kısa ACTH stimülasyon testi

-Uzun ACTH stimülasyon testi

#### **2. İnsülin tolerans testi**

#### **3. Metirapon testi**

#### **4. CRH stimülasyon testi**

**Kısa ACTH stimülasyon testi:** Sentetik ACTH (0.25 mg) intravenöz veya intramusküler uygulanır. Test öncesi ve injeksiyondan 30 ve 60 dakika sonra kan örnekleri alınarak plazma kortizol düzeyleri ölçülür (62,66). Test günün her saati yapılabilir. Normalde bazal kortizol veya test sırasında alınan kan örneklerinden birinin 20 µg/dL üzerinde olması gerekir (66-69). ACTH stimülasyonuna normalin altındaki cevap adrenal yetersizlik olarak kabul edilir. Normal cevap ise primer adrenal yetersizliği ve tam sekonder adrenal yetersizliği ekarte ettirir. Fakat kısmi adrenal yetersizliği ekarte ettirmez. Kısa ACTH stimülasyon testi adrenal fonksiyon bozukluğunun nedenini göstermez. Ayırım için ACTH seviyesi ölçülmelidir. Primer adrenal yetmezlikte ACTH plazma düzeyi yüksek, sekonder adrenal yetmezlikte ise düşük bulunur (62)

ACTH stimülasyon testinde sonuçların değerlendirilmesinde tartışılan iki durum vardır. İlki ; en iyi test kriterinin seçimi, yani pik kortizol seviyesi veya kortizoldeki artış miktarı. İkincisi; yeterli kortizol cevabı seviyesinin tanımı. Kortizol seviyesindeki artış ve kortizolün ulaştığı seviye önemli görünmektedir. Bununla birlikte sentetik ACTH verilmesini takiben kortizoldeki artış miktarı adrenal fonksiyonun göstergesi için güvenilir değildir. Çünkü normal insanların 1/3'ünde 10 µg/dL'nin altında artışlar görülebilmektedir. ACTH'a pik kortizol cevabı gün içinde değişmediğinden adrenal fonksiyonların ölçümünde kortizol artışından daha değerlidir. ACTH'a pik kortizol cevabı için >20 µg/dL değeri normal kabul edilmektedir (66-69).

**İnsülin tolerans testi (İTT) :** İTT, HHA aksın tamamen değerlendirilmesinde "altın standard" bir test olarak kabul edilmiştir. Hipoglisemik stres kuvvetlidir ve indirektir çünkü kortizol üretimi hipotalamus ve hipofiz aktivasyonu yoluyla. Yaşlılar, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve epileptiklerde kontrendikedir. Ayrıca test esnasında mutlaka bir doktor hasta başında beklemelidir (66).

Kristalize insülin sekiz saatlik açlığı takiben 0.1-0.15 Ü/kg dozlarında i.v. olarak verilir. Şişmanlık, diyabet, Cushing sendromu ve akromegali gibi durumlarda doz yüksek tutulur. Uygun hipoglisemi sağlandığında yani glukoz seviyesi 2.2 mmol/L (40 mg/dl) ve daha düşük seviyeye ulaştığında alınan plazma kortizol seviyesi 550 nmol/L (20 µg/dl)'ye ulaşırsa test normal olarak kabul edilir . HHA aksın değerlendirilmesinde İHT mükemmel bir testtir. İHT kontrendike olduğunda metirapon testi kullanılabilir (66).

**Metirapon testi :** Metirapon adrenal enzimlerden 11-β hidroksilazı inhibe eder. Bu enzim 11-deoksikortizolü (compound S, 11-S) kortizole çevirir. 11-S'in glukokortikoid aktivitesi yoktur ve böylece de ACTH inhibe olmaz. Normal kişilere metirapon verilirse azalan kortizol

ACTH'ü stimüle eder, enzim blokajı sonucu 11-S birikir. Adrenal yetmezlikli bir hastada ise 11-S artışı başarısız olur (66).

**CRH stimülasyon testi:** Bu test hem adrenal yetmezliğin teŖhisinde hemde lokalizasyonunda kullanılmaktadır. Primer adrenal yetmezlikte yüksek olan ACTH seviyeleri CRH'dan sonra daha da artar ve sonra yavaşca normale döner. Sekonder adrenal yetmezlikte düşük ACTH seviyeleri ve CRH'a cevapsızlık vardır (66).



## HASTALAR VE METOD

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve İç Hastalıkları Kliniklerinde 1997-1999 tarihleri arasında yapıldı. Sepsis tanısı alan onyediyedi yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya alındı. Daha önce steroid alan, malignitesi, tüberkülozu veya bilinen adrenal yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bütün hastaların yaşları, cinsiyetleri, yakınmalarının süresi, operasyon, enstrümental girişim ve travma öyküleri, daha önce kullandıkları ilaçlar, altta yatan hastalıkları, infeksiyon odakları ve infeksiyonun geliştiği yer kaydedildi (Ek Tablo I). Hastaneye yatıştan 48 saat veya daha sonra gelişen sepsis hastane kaynaklı, diğerleri toplum kaynaklı sepsis olarak değerlendirildi (42,70,71).

Sepsis tanısı alan hastaların ilk 24 saat içinde bazal kortizol düzeyleri ve ACTH stimülasyon testleri yapıldı. Hastalar geliş sırasına göre iki gruba ayrıldı. Bir gruba fizyolojik doz steroid 10 gün süreyle verildi. Diğer grup ise kontrol olarak alındı ve steroid verilmedi. Hastaların diğer tedavileri yattığı klinikteki hekimler tarafından yönlendirildi.

Her iki grupta semptomların düzelmesi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen değerleri, birinci ve ondördüncü gün bazal kortizol ve ACTH'a kortizol cevabı kaydedildi.

Hastaların altta yatan hastalıkları McCabe'e (72) göre aşağıda belirtildiği şekilde gruplandırıldı;

1. Süratle ölümlle sonlanan (rapidly fatal) alt hastalıklar: Akut lösemnin blastik krizi gibi.
2. Sonuçta ölümlle sonlanan: (ultimately fatal) alt hastalıklar: Metastaz yapmış ileri derecedeki karsinomlar, miyelom, lenfoma, aplastik anemi, ciddi böbrek yetmezliği, spontan koma veya özefagus varis kanaması olan ciddi karaciğer hastalığı gibi beş yıl içinde ölüme neden olan hastalıklar.
3. Ölüme neden olmayan (nonfatal) alt hastalıklar: Beş yıl içinde ölüme neden olması beklenmeyen hastalıklar.

Yatışta hastalığın şiddeti 'Acute physiology and chronic health evaluation II' (APACHE II) skora göre belirlendi (61).

Sepsis tanısı alan hastalar, sepsisin şiddetine göre; sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak evrelendirildi (5).

**Sepsis:** İnfeksiyonun klinik belirtileriyle birlikte infeksiyona sistemik yanıtın bulunması. Aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması;

- 1- Vücut ısısı  $>38^{\circ}\text{C}$  yada  $<36^{\circ}\text{C}$

- 2- Kalp hızı > 90/dak.
- 3- Solunum sayısı >20/dak. veya PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg
- 4- Lökosit sayısı >12000/mm<sup>3</sup> veya <4000/mm<sup>3</sup> veya band formu >% 10

**Ağır sepsis:** Sepsis ile beraber organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması (hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğu; laktik asidoz, oligüri veya akut şuur değişikliğini kapsayabilir fakat bunlarla sınırlı değildir).

Organ perfüzyon bozukluğu bulguları: Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması;

- 1- Hipoksi (akciğer ve kalp hastalığı olmaksızın PaO<sub>2</sub><75 mmHg).
- 2- Oligüri (idrar miktarı< 0.5 ml/kg/saat).
- 3- Başka bir nedenle açıklanamayan metabolik asidoz (pH<7.30 veya baz açığı >5 mmol/L).
- 4- Ani şuur değişikliği.

**Septik şok:** Perfüzyon bozukluğu varlığında bir saat süreyle uygun mayi verilmesine rağmen hipotansiyonun devam etmesi.

**Hipotansiyon:** Diğer sebeplerin (antihipertansif ilaç kullanımı, intravasküler volüm kaybı gibi) yokluğunda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması yada sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi.

Organ fonksiyon bozukluğu tanımı aşağıdaki kriterlere göre yapıldı;

**DIC:** Trombosit sayısının 100 000/mm<sup>3</sup>'ün ve protrombin zamanı (PT)'nin %45'in altında veya parsiyel tromboplastin zamanı (PTT)'nin 50 saniyeden uzun olması, fibrinojen konsantrasyonunun düşmesi, fibrin yıkım ürünlerinin artması (73,74).

**Solunum yetmezliği:** PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg'dan düşük veya PaCO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg'dan büyük olması. ARDS ise hipoksemi, ve bilateral infiltratların varlığında solunum yetmezliği gelişmesi (73,74).

**Böbrek fonksiyon bozukluğu:** Serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde, idrar miktarının 400 ml/gün'ün altında veya kreatinin klirensinde önceki değerlere göre %50 azalma olması (73,74).

**Karaciğer fonksiyon bozukluğu:** Bilirubin seviyesinin 3 mg/dL nin üzerinde, PT'nin %60'ın altında ve alanin aminotransferaz düzeylerinin iki kat artması (74).

**Serebral fonksiyon bozukluğu:** Sepsis dışı bir nedenle açıklanamayan şuur değişikliğinin olması.

**Adrenal yetmezlik:** Bazal kortizol düzeyinin ve ACTH stimülasyonuna pik kortizol cevabının 20 µg/dL altında olması (67-69).

**MODS:** En az 24 saatlik bir bakteriyemi sonrası üç veya daha fazla organ sisteminde yetmezlik gelişmesi.

Hastalarla ilgili olarak aşağıdaki bilgiler kaydedildi;

- Kullanılan antibiyotikler (dozu ve kullanılma süresi)
- Dopamin ve diğer tedaviler
- Gelişen komplikasyonlar
- Hastanede kalma süresi
- İyileşme süresi veya ölümün kaçınıcı gün olduğu ve ölüm nedeni

**Hastalarda rutin yapılan laboratuvar tetkikleri:** Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimyası, PA akciğer grafisi, EKG, PT, PTT, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri ve kan gazları çalışıldı.

**Mikrobiyolojik tetkikler:** Belirlenebilen veya olası infeksiyon odağından direkt preparat (idrara, periton sıvısı, apse, yara, kan, BOS vs.) ve kültür yapıldı. Kültürde üreyen mikroorganizmalar standart mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanıp ve antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. En az üç kan kültürü alındı. Kan kültüründen izole edilen bakteri klinik olarak önemli ise sepsis etkeni olarak kabul edildi. Kan kültüründe ve primer infeksiyon odağında aynı bakteri ürediyse yine sepsis etkeni olarak kabul edildi. Kan kültüründe üreme olmayan durumlarda primer infeksiyon odağından izole edilen bakteri infeksiyon etkeni olarak kabul edildi. (28,29,75).

**Endokrinolojik tetkikler:**

**1- Bazal kortizol**

**2- ACTH stimülasyon testi:** Bazal kortizol için kan alındıktan sonra synacthen ampul (CIBA) 0.25 mg intravenöz olarak yapıldı. Otuzuncu ve altmışıncı dakikalarda kan alınarak serumda kortizol seviyesi tayin edildi. Hastalarda serum örnekleri sepsis tanısı konulduktan sonraki ilk 24 saat içinde ve mümkün olan en kısa zamanda alındı. Yaşayan hastalarda ondördüncü günde de kan alınarak serumları ayrıldı ve tüm serum örnekleri derin dondurucuda -20 °C'de saklandı. Saklanan serumlarda kortizol seviyesi üç ay içinde ölçüldü.

**Hormon ölçümleri:** Hormon analizleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Endokrinoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum kortizolü "radioimmunoassay" yöntemi ile (ICN Biomedicals, Inc. Costa Mesa, CA 92626. Kitin normal değeri sabah 7-24 µg/dL, öğleden sonra 3-11 µg/dL, sensitivitesi 0.15 µg/dL. Intra-assay variation C.V. control A %7.0, control B %5.8, control C %5.1. Inter-assay variation C.V. control A %7.9, control B %6.5, control C %6.0) ölçüldü.

**Tedavi Protokolu:** Sepsis tanısı alan hastalara klinik durumlarına göre uygulanan klasik tedavileri yanısıra; ardışık olarak bir gruba plasebo diğer gruba prednizolon

(prednisolon 25 mg amp.) saat 06.00'da 5 mg ve 18.00'da 2.5 mg IV yolla verildi ve tedavi süresi 10 gün olarak belirlendi.

**İstatistiksel analiz:**

Ki-kare testi

Fisher'in Ki-kare testi

Student-t testi

Mann-Whitney U testi

Multivariate analiz



## B U L G U L A R

Çalışmaya 30 Haziran 1997 ile 30 Haziran 1999 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve İç Hastalıkları Kliniklerinde toplam 42 hasta alındı. Hastalardan biri lenfoma tanısı aldığı ve biri de ACTH stimülasyon testi tamamlanamadan öldüğü için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 40 hastaya bazal kortizol ölçümü ve ACTH stimülasyon testi yapıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve APACHE II skorları, infeksiyon odakları, tanıları, kültürde üreyen mikroorganizmalar ve ACTH stimülasyon testi sonuçları Ek Tablo II ve III'de gösterildi. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve gruplara göre ölüm oranları Tablo XI'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların 16 (%40)'sı kadın, 24 (%60)'ü erkekti. Kadın hastaların yedisi (%43.8) steroid alan grupta, dokuzu (%56.3) standart tedavi grubundaydı. Erkek hastaların 13 (%54.2)'ü steroid alan grupta, 11 (%45.8)'i standart tedavi grubundaydı. Yaş ortalaması tüm hastalarda  $57.1 \pm 16.9$  yıl, steroid alan grupta  $57.8 \pm 17.7$  yıl, standart tedavi grubunda  $56.5 \pm 16.4$  yıl ve ölen hastalarda steroid alan grupta  $51.3 \pm 18.3$  yıl, standart tedavi grubunda  $56.8 \pm 19.4$  yıl idi. Hastaların yaş ortalaması yönünden gruplar arasında ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Hastaların 27 (%67.5)'sinde en az bir alt hastalık vardı. Bu hastaların 11 (%40.7)'i steroid alan grupta, 16 (%59.3)'si standart tedavi grubundaydı. Dört hastada sonunda ölüme neden olan alt hastalık vardı ve hastaların ikisi (%50) steroid alan grupta, ikisi de (%50) standart tedavi grubundaydı. Bu hastalardan steroid alan gruptaki iki hasta yaşarken, standart tedavi grubundaki iki hastadan biri ölmüştü. Yirmiüç hastada ölüme neden olmayan alt hastalık vardı ve dokuzu (%39.1) steroid alan grupta olup, bu hastaların üçü (%33.3) öldü. Standart tedavi grubunda 14 (%60.9) hastada ölüme neden olmayan alt hastalık vardı ve bu hastaların yedisi (%50.0) öldü. Alt hastalık yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). İleri yaş ve alt hastalık olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p > 0.05$ ). APACHE II skoru ortalaması tüm hastalarda  $16.6 \pm 6.9$ , steroid alan grupta  $15.4 \pm 5.5$ , standart tedavi grubunda  $17.9 \pm 8$  idi. Steroid alan grupta ölen hastaların APACHE II skoru  $17.6 \pm 4.5$  iken, standart tedavi grubundaki ölen hastaların APACHE II skoru  $21.0 \pm 7.9$  idi. APACHE II skoru ortalamalarında gruplar arasında ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hastaların 31 (%77.5)'inde infeksiyon toplumda gelişmişti ve dokuzunda (%22.5) hastane kaynaklıydı. Toplumda gelişen infeksiyonu olan hastaların 16 (%51.6)'sı steroid alan grupta olup, bu hastaların altısı (%37.5) öldü. Onbeş hasta (%48.4) standart tedavi grubundaydı ve bu hastaların yedisi (%46.7) öldü. Hastane

infeksiyonu olan hastaların dördü (%44.4) steroid alan grupta olup, bu hastalardan ikisi öldü; beş (%55.6) hasta standart tedavi grubundaydı ve bu hastaların hepsi öldü. İnfeksiyonun geliştiği yer açısından gruplar arasında ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). İnfeksiyonun şiddeti değerlendirildiğinde ise hastaların 14 (%35)'ü sepsis tanısı aldı ve bu hastaların sekizi (%57.1) steroid alan grupta olup, biri (%12.5) öldü. Altı (%42.9) hasta standart tedavi grubundaydı ve bu hastaların ikisi (%33.3) öldü. Onyediyedi (%42.5) hasta ağır sepsis tanısı aldı ve bu hastaların sekizi (%47.1) steroid alan grupta olup, dört (%50) hasta öldü. Sepsis tanısı alan standart tedavi grubundaki dokuz (%52.9) hastanın altısı (%66.7) öldü. Septik şok tanısı alan dokuz (%22.5) hastanın dördü (%44.4) steroid alan gruptaydı ve bu hastaların üçü (%75) öldü. Beş (%55.6) hasta standart tedavi grubundaydı ve bu hastaların dördü (%80) öldü. İnfeksiyonun şiddeti açısından her iki grup ve gruplardaki ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ayrıca sepsis, ağır sepsis ve septik şoktaki hastalar karşılaştırıldığında standart tedavi grubunda ölüm oranları yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi. İnfeksiyon etkenleri incelendiğinde, gram-negatif basiller 11 (%27.5) hastada etkendi ve bu hastaların dördü (%36.4) steroid alan grupta olup, üçü (%75) öldü. Yedi hasta (%63.6) standart tedavi grubundaydı ve bu hastaların beşi (%71.4) öldü. Gram-pozitif koklar 15 (%37.5) hastada etkendi ve 10 (%66.7) hasta steroid alan grupta olup, bu hastaların dördü (%40.0) öldü. Beş (%33.3) hasta standart tedavi grubundaydı ve bu hastaların da dördü (%80) öldü. Hastaların 13 (%32.5)'ünde infeksiyon etkeni belirlenemedi. Steroid alan gruptaki altı (%46.2) hastanın ikisi, standart tedavi grubunda yedi (%53.8) hastanın üçü öldü. İnfeksiyon etkeni yönünden gruplar arasında ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Toplam 34 (%85) hastada organ fonksiyon bozukluğu vardı. Bu hastaların 16 (%47.0)'sı steroid alan grupta olup, sekizi (%50) öldü. Onsekiz (%52.9) hasta standart tedavi grubundaydı ve

bunların 11 (%61.1)'i öldü. Gruplar arasında organ fonksiyon bozukluğu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). DIC gelişen 11 (%27.5) hastanın beşi (%45.4) steroid alan grupta olup bu hastaların üçü (%60) öldü. Standart tedavi grubundaki altı (%54.5) hastada DIC gelişti ve bu hastaların hepsi öldü. Gruplar arasında DIC gelişmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Toplam 40 hastanın 20 (%50)'si öldü. Bu hastaların sekizi (%40) steroid alan grupta, 12 (%60)'si standart tedavi grubundaydı. Gruplar arasında ölüm oranlarında fark bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ , Fisher's: 1.600).

Bazal kortizol düzeyi tüm hastalarda  $50.8\pm 29.1$   $\mu\text{g/dL}$ , steroid alan grupta  $49.3\pm 28$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda  $52.4\pm 30.8$   $\mu\text{g/dL}$  ve iyileşen hastalarda ondördüncü gün bazal kortizol düzeyi  $17.2\pm 8.6$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Yaşayan hastalarda birinci ve ondördüncü gün bazal kortizol düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Pik kortizol seviyesi tüm hastalarda  $74.6\pm 36.2$   $\mu\text{g/dL}$ , steroid alan grupta  $76.8\pm 33.3$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda  $72.5\pm 39.6$   $\mu\text{g/dL}$  idi. Kortizol cevabı ise tüm hastalarda  $20.6\pm 25.1$   $\mu\text{g/dL}$ , steroid alan grupta  $24.2\pm 28.5$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda  $17.1\pm 21.2$   $\mu\text{g/dL}$  idi. Hem bazal, hem pik kortizol ve hem de kortizol cevabı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Lökosit sayısı steroid alan grupta  $16056.5\pm 12567.6$  / $\text{mm}^3$ , standart tedavi grubunda  $14781.0\pm 7316.8$  / $\text{mm}^3$  ve ölen hastalarda steroid alan grupta  $19567.5\pm 18024.9$  / $\text{mm}^3$ , standart tedavi grubunda  $14918.3\pm 8838.8$  / $\text{mm}^3$  idi. Trombosit sayısı steroid alan grupta  $183050\pm 137983$  / $\text{mm}^3$ , standart tedavi grubunda  $192800\pm 127156.6$  / $\text{mm}^3$  ve ölen hastalarda steroid alan grupta  $213125\pm 179908.3$  / $\text{mm}^3$ , standart tedavi grubunda  $163916.7\pm 116118.6$  / $\text{mm}^3$  idi. ESR steroid alan grupta  $68.5\pm 35.5$  mm/h, standart tedavi grubunda  $48.8\pm 33.1$  mm/h bulundu. Ölen hastalarda steroid alan grupta  $66.3\pm 38$  mm/h,

standart tedavi grubunda  $55.8 \pm 33.8$  mm/h idi. CRP steroid alan grupta  $66.8 \pm 16$  mg/L, standart tedavi grubunda  $66.6 \pm 23.9$  mg/L bulundu. Ölen hastalarda steroid alan grupta  $68.1 \pm 10.7$  mg/L, standart tedavi grubunda  $66.2 \pm 24.7$  mg/L idi. Gruplar arasında bu laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Fibrinojen steroid alan grupta  $814.2 \pm 394.4$  mg/dL, standart tedavi grubunda  $434.1 \pm 197.7$  mg/dL ve ölen hastalarda steroid alan grupta  $693.5 \pm 413.6$  mg/dL, standart tedavi grubunda  $442.0 \pm 215.7$  mg/dL idi. Tüm hastalarda her iki grup arasında fibrinojen değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.02$ ). Ancak gruplar arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar bulguları Tablo XII’de, gram-negatif bakteriyel sepsisi tanısı alan hastaların bazal kortizol düzeyleri ve ACTH stimülasyon testi sonuçları Tablo XIII’te ve ölen hastaların gruplara göre özellikleri Tablo XIV’te görülmektedir.

**Tablo XI. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri**

<b>Hastaların özellikleri</b>	<b>Steroid alan grup</b>		<b>Standart tedavi grubu</b>		<b>Toplam</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>			
<b>Hasta sayısı</b>	<b>20</b>	<b>50</b>	<b>20</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>0.417</b>	<b>&gt;0.05</b>
Kadın	7	43.8	9	56.3	16		
Erkek	13	54.2	11	45.8	24		
<b>Yaş (ort±SD) yıl</b>	<b>57.8±17.7</b>		<b>56.5±16.4</b>		<b>57.1±16.9</b>		<b>&gt;0.05</b>
<b>Alt hastalığı olan</b>	<b>11</b>	<b>40.7</b>	<b>16</b>	<b>59.3</b>	<b>27</b>	<b>2.849</b>	<b>&gt;0.05</b>
Süratle öldüren	-		-		-		
Sonunda öldüren	2	50	2	50	4		
Ölüme neden olmayan	9	39.1	14	60.9	23		
<b>Alt hastalık olmayan</b>	<b>9</b>	<b>69.2</b>	<b>4</b>	<b>30.8</b>	<b>13</b>		
<b>APACHE II skoru (ort±SD)</b>	<b>15.4±5.5</b>		<b>17.9±8.0</b>		<b>16.6±6.9</b>		<b>&gt;0.05</b>
<b>İnfeksiyonun geliştiği yer</b>						<b>0.143</b>	<b>&gt;0.05</b>
Toplumda gelişen infeksiyon	16	51.6	15	48.4	31		
Hastane infeksiyonu	4	44.4	5	55.6	9		
<b>İnfeksiyonun şiddeti</b>						<b>0.456</b>	<b>&gt;0.05</b>
Sepsis	8	57.1	6	42.9	14		
Ağır sepsis	8	47.1	9	52.9	17		
Septik şok	4	44.4	5	55.6	9		
<b>İnfeksiyon etkeni belirlenen</b>						<b>2.345</b>	<b>&gt;0.05</b>
Gram-negatif basiller	4	36.4	7	63.6	11		
Gram-pozitif koklar	10	66.7	5	33.3	15		
<b>İnfeksiyon etkeni belirlenemeyen</b>	<b>6</b>	<b>46.2</b>	<b>7</b>	<b>53.8</b>	<b>13</b>		
<b>Ölen hasta sayısı</b>	<b>8</b>	<b>40</b>	<b>12</b>	<b>60</b>	<b>20</b>	<b>1.600</b>	<b>&gt;0.05</b>
<b>Yaşayan hasta sayısı</b>	<b>12</b>	<b>60</b>	<b>8</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>Fisher's</b>	

**Tablo XII. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar bulguları.**

Hastaların özellikleri	Steroid alan grup (n:20)	Standart tedavi grubu (n:20)	Toplam	p
Bazal kortizol düzeyi (ort±SD)	49.3±28	52.4±30.8	50.8±29.1	>0.05
Pik kortizol düzeyi (ort±SD)	76.8±33.3	72.5±39.6	74.6±36.2	>0.05
Kortizol cevabı (ort±SD)	24.2±28.5	17.1±21.2	20.6±25.1	>0.05
<b>Laboratuvar bulguları (ort±SD)</b>				
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	16056.5±12567.6	14781±7316.8		>0.05
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	183050±137983	192800±127156.6		>0.05
ESR (mm/h)	68.5±35.5	48.8±33.1		>0.05
CRP (mg/L)	66.8±16	66.6±23.9		>0.05
Fibrinojen (%mg/dL)	814.2±394.4	434.1±197.7		<0.02

**Tablo XIII. Gram-negatif basil sepsisli hastaların bazı özellikleri**

Vaka no	Bazal kortizol düzeyi (µg/dL)		ACTH'a kortizol cevabı (µg/dL) *		Steroid tedavisi	Sonuç
	1. gün (0.dak)	14.gün	30. dakika	60. dakika		
1	86,9	-	79,44	107,95	Aldı	Öldü
2	28,49	13,12	56,47	40,87	Aldı	Yaşiyor
3	15,01	13,47	18,74	22,56	Almadı	Yaşiyor
4	42,4	-	41,76	16,28	Aldı	Öldü
5	61,39	-	73,19	104,03	Almadı	Öldü
6	32,49	21,75	35,05	40,48	Almadı	Yaşiyor
7	67,29	-	34,08	46,63	Almadı	Öldü
8	52,06	-	61,51	67,21	Almadı	Öldü
9	87,86	-	105,44	146,09	Almadı	Öldü
10	34,87	-	99,92	85,68	Aldı	Öldü
11	21,03	-	21,33	28,85	Almadı	Öldü

\* ACTH 0.25 mg İV uygulandı

**Tablo XIV. Ölen hastaların gruplara göre özellikleri.**

Hastaların özellikleri	Steroid alan grup		Standart tedavi grubu		Toplam	U	X <sup>2</sup>	p
	Ölen/Toplam (n:8/20)	%	Ölen/Toplam (n:12/20)	%				
<b>Yaş (ort±SD)</b>	<b>51.3±18.3</b>		<b>56.8±19.4</b>			<b>36.5</b>		<b>&gt;0.05</b>
<b>Alt hastalığı olan</b>	3/11	27.3	8/16	50	27			
Süratle öldüren	0/0		0/0		0			
Sonunda öldüren	0/2	0	1/2	50	4			
Ölüme neden olmayan	3/9	33.3	7/14	50	23			
<b>APACHE II skoru (ort±SD)</b>	<b>17.6±4.5</b>		<b>21.0±7.9</b>			<b>37</b>		<b>&gt;0.05</b>
<b>İnfeksiyonun geliştiği yer</b>								
Toplumda gelişen infeksiyon	6/16	37.5	7/15	46.7	31		0.267	>0.05
Hastane infeksiyonu	2/4	50	5/5	100	9		3.214	>0.05
<b>İnfeksiyonun şiddeti</b>							<b>0.079</b>	<b>&gt;0.05</b>
Sepsis	1/8	12.5	2/6	33.3	14			
Ağır sepsis	4/8	50	6/9	66.7	17			
Septik şok	3/4	75	4/5	80	9			
Gram-negatif sepsis	3/4	75	5/7	71.4	11		0.016	>0.05
Gram-pozitif sepsis	4/10	40	4/5	80	15		2.143	>0.05
Etkeni belirlenemeyen	2/6	33.3	3/7	42.9	13		0.311	>0.05
Organ yetmezliği olan	8/16	50	11/18	61.1	34		0.424	>0.05
DIC gelişen	3/5	60	6/6	100	11		2.933	>0.05
<b>Laboratuvar bulguları (ort±SD)</b>								
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	19567.5±18024.9		14918.3±8838.8			48		>0.05
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	213125.0±179908.3		163916.7±116118.6			42		>0.05
ESR (mm/h)	66.3±38		55.8±33.8			39.5		>0.05
CRP (mg/L)	68.1±10.7		66.2±24.7			42		>0.05
Fibrinojen (mg/dL)	693.5±413.6		442.0±215.7			15		>0.05

Yirmiyedi hastada toplam 40 alt hastalık bulundu. En sık gözlenen alt hastalıklar kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus ve KOAH idi. Toplam on hastada kardiyovasküler hastalık vardı ve bunların üçü (%30) steroid alan grupta yedisi (%70) standart tedavi grubundaydı. Diabetes mellitusu olan dokuz hastanın beşi (%55.6) steroid alan grupta, dördü (%44.4) standart tedavi grubundaydı. KOAH olan sekiz hastanın ikisi (%25) steroid alan grupta altısı (%75) standart tedavi grubundaydı. Hastalarda saptanan alt hastalıklar ve gruplara göre dağılımı Tablo XV’te görülmektedir.

**Tablo XV. Alt hastalıkların gruplara göre dağılımı**

Alt hastalık	Steroid alan grup		Standart tedavi grubu		Toplam
	n	(%)	n	(%)	
Diabetes mellitus	5	55.6	4	44.4	9
Kronik böbrek yetmezliği	2	40	3	60	5
Kardiyovasküler hastalık	3	30	7	70	10
KOAH	2	25	6	75	8
Serebrovasküler hastalık	2	66.7	1	33.3	3
Hipotiroidi	0		1	100	1
Benign prostat hipertrofisi	3	100	0		3
Karaciğer sirozu	0		1	100	1
Toplam	17	42.5	23	57.5	40

Kırk hastanın 26 (%65)'sında kan ve/veya infeksiyon odağından infeksiyon etkeni izole edildi. Hastaların altısında birden fazla, 20 hastada ise bir etken izole edildi. Birden fazla etken izole edilen altı hastadan dördünde etkenler idrardan, birinde balgamdan ve diğerinde intraabdominal apseden izole edildi.

Toplam 16 (%40) hastada kan kültüründen etken izole edildi. Bu hastaların üçünde (%18.8) gram-negatif etken izole edildi ve üçü de standart tedavi grubundaydı. Onüç

(%81.3)'ünde gram-pozitif etken izole edildi ve bu hastaların dokuzu (%69.2) steroid alan grupta, dördü (%30.8) standart tedavi grubundaydı. Kan kültür pozitifliğinin gruplara göre dağılımı Tablo XVI'da görülmektedir.

**Tablo XVI. Kan kültür pozitifliğinin gruplara göre dağılımı**

Mikroorganizma	Steroid alan grup		Standart tedavi grubu		Toplam
	n	(%)	n	(%)	
<b>GRAM-NEGATİF</b>	0	0.0	3	100	3
E. coli	0		1		1
S. typhi	0		1		1
S. marcescens	0		1		1
<b>GRAM-POZİTİF</b>	9	69.2	4	30.8	13
S. aureus	4		1		5
Enterococci spp.	1		1		2
Koagülaz-negatif stafilokok	2		2		4
S. pneumoniae	2		0		2
Negatif kan kültürü	11	45.8	13	54.2	24

Kırk hastanın 23 (%57.5)'ünde infeksiyon odağından bakteri izole edildi. Bu mikroorganizmaların 13 (%56.5)'ü gram-negatif basıldı ve beşi (%38.5) steroid alan grupta, sekizi (%61.5) standart tedavi grubundaydı. On (%40.9) mikroorganizma gram-pozitif kok olarak belirlendi ve bunların altısı (%60) steroid alan grupta, dördü (%40) standart tedavi grubundaydı. Üç hastada infeksiyon odağından kandida izole edildi ve biri steroid alan grupta, ikisi standart tedavi grubundaydı. Ondokuz (%47.5) hastada infeksiyon odağından etken izole edilemedi. Bu hastaların 11(%57.9)'i steroid alan grupta, sekizi (%42.1) standart tedavi grubundaydı. İnfeksiyon odağından izole edilen etkenlerin gruplara göre dağılımı Tablo XVII'de görülmektedir.

**Tablo XVII. İnfeksiyon odağından izole edilen etkenlerin gruplara göre dağılımı**

Mikroorganizma	Steroid alan grup		Standart tedavi grubu		Toplam
	n	(%)	n	(%)	
<b>GRAM-NEGATİF</b>	5	38.5	8	61.5	13
E. coli	0		2		2
P. aeruginosa	1		3		4
A. baumannii	1		1		2
P. agglomerans	0		1		1
Proteus spp.	1		0		1
S. marcescens	0		1		1
Morganella spp.	1		0		1
K. pneumoniae	1		0		1
<b>GRAM-POZİTİF</b>	6	60	3	40	9
S. aureus	2		1		3
Entereococci spp.	1		0		1
β hem. streptokok	1		0		1
KNS	1		2		3
S.pneumoniae	1		0		1
Kandida	1	33.3	2	66.7	3
Polimikrobiyal	3	60	2	40	5
Belirlenemeyen	11	57.9	8	42.1	19

Toplam 40 hastanın 34 (%85)'ünde sepsis, ağır sepsis ve septik şoka bağlı organ yetmezliği gelişti. Otuzdört hastada toplam 75 organ yetmezliği gelişti. En sık gözlenen organ yetmezlikleri sırasıyla şuur değişikliği, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğiydi. Organ yetmezliklerinin gruplara göre dağılımı Tablo XVIII'de görülmektedir.

**Tablo XVIII. Organ yetmezliklerinin gruplara göre dağılımı**

	Steroid alan grup		Standart tedavi grubu		Toplam	p
	n	(%)	n	(%)		
Böbrek yetmezliği	6	50	6	50	12	
Karaciğer yetmezliği	9	52.9	8	47.1	17	
Şuur değişikliği	10	38.5	16	61.5	26	
DIC	5	45.5	6	54.5	11	
Kalp yetmezliği	0	0	2	100	2	
Solunum yetmezliği	2	28.6	5	71.4	7	
Toplam	32	42.7	43	57.3	75	>0.05

Bazal kortizol düzeyi steroid alan grupta, ölen hastalarda  $44.4 \pm 24.8$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $52.5 \pm 30.5$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda ölen hastalarda  $60.5 \pm 34.7$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $40.3 \pm 19.9$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Pik kortizol seviyesi ise steroid alan grupta ölen hastalarda  $73.1 \pm 35.1$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $79.2 \pm 33.5$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda ölen hastalarda  $80.7 \pm 45.9$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $60.1 \pm 25.7$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Kortizol cevabı steroid alan grupta, ölen hastalarda  $28.7 \pm 22.1$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $21.2 \pm 32.7$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda ölen hastalarda  $16.3 \pm 24.6$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $18.2 \pm 16.3$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Bazal kortizol düzeyi, pik kortizol düzeyi ve kortizol cevabı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Gruplara ve mortaliteye göre bazal kortizol ve ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol ortalama değerleri Tablo XIX'da görülmektedir.

Çalışmaya alınan 40 hastadan sadece birinde bazal ve pik kortizol değerleri 20  $\mu\text{g/dL}$ 'nin altındaydı. Adrenal yetmezlik tanısı alan bu hasta steroid almıyan gruptaydı ve öldü. Diğer hastaların hepsinde bazal ve pik kortizol değerleri 20  $\mu\text{g/dL}$ 'nin üstünde bulundu.

Hastaları steroid tedavisini dikkate almadan sadece mortalitelerine göre gruplara ayırdığımızda bazal kortizol düzeyi yaşayan hastalarda  $47.6 \pm 26.9$   $\mu\text{g/dL}$ , ölen hastalarda  $54.1 \pm 31.5$   $\mu\text{g/dL}$ , pik kortizol düzeyi yaşayan hastalarda  $71.5 \pm 31.4$   $\mu\text{g/dL}$ , ölen hastalarda  $77.7 \pm 41.1$   $\mu\text{g/dL}$  ve kortizol cevabı yaşayan hastalarda  $20.0 \pm 26.8$   $\mu\text{g/dL}$ , ölen hastalarda  $21.2 \pm 23.9$   $\mu\text{g/dL}$  idi. Bazal ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol değerleri ölen hastalarda yaşayan hastalara oranla daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Mortaliteye göre bazal kortizol, ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol ve kortizol cevabı ortalama değerleri Tablo XX’de görülmektedir.

**Tablo XIX. Gruplara ve mortaliteye göre bazal kortizol, ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol ve kortizol cevabı ortalama değerleri.**

	<u>Steroid alan grup</u>			<u>Standart tedavi grubu</u>		
	<b>Ölen (n:8)</b>	<b>Yaşayan (n:12)</b>	<b>p</b>	<b>Ölen (n:12)</b>	<b>Yaşayan (n:8)</b>	<b>p</b>
Bazal kortizol düzeyi ( $\mu\text{g/dL}$ )	$44.4 \pm 24.8$	$52.5 \pm 30.5$	$>0.05$	$60.5 \pm 34.7$	$40.3 \pm 19.9$	$>0.05$
Pik kortizol düzeyi ( $\mu\text{g/dL}$ )	$73.1 \pm 35.1$	$79.2 \pm 33.5$	$>0.05$	$80.7 \pm 45.9$	$60.1 \pm 25.7$	$>0.05$
Kortizol cevabı ( $\mu\text{g/dL}$ )	$28.7 \pm 22.1$	$21.2 \pm 32.7$	$>0.05$	$16.3 \pm 24.6$	$18.2 \pm 16.3$	$>0.05$

**Tablo XX. Mortaliteye göre bazal kortizol, ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol ve kortizol cevabı ortalama değerleri.**

	<b>Yaşayan (n:20)</b>	<b>Ölen (n:20)</b>	<b>p</b>
Bazal kortizol düzeyi ( $\mu\text{g/dL}$ )	$47.6 \pm 26.9$	$54.1 \pm 31.5$	$>0.05$
Pik kortizol düzeyi ( $\mu\text{g/dL}$ )	$71.5 \pm 31.4$	$77.7 \pm 41.1$	$>0.05$
Kortizol cevabı ( $\mu\text{g/dL}$ )	$20.0 \pm 26.8$	$21.2 \pm 23.9$	$>0.05$

Hastaların bazal kortizol düzeylerine göre steroid alan grup ve standart tedavi grubunda ölüm oranları incelendiğinde; hiçbir hastada bazal kortizol düzeyi 10 µg/dL'nin altında olmadığı görüldü. Bazal kortizol düzeyi dört hastada 10-19 µg/dL arasındaydı. Bu hastaların ikisi steroid alan grupta olup her ikisi de öldü. Standart tedavi grubundaki iki hastanın ise biri öldü. Bazal kortizol düzeyi 20 µg/dL'nin üzerinde olan 36 hasta vardı. Bu hastaların 18'i steroid alan grupta olup, altısı (%33.3) öldü. Standart tedavi grubundaki 18 hastanın ise 11 (%61.1)'i öldü. Hastaların bazal kortizol düzeylerine ve ölüm oranına göre dağılımı Tablo XXI'de görülmektedir.

**Tablo XXI. Hastaların bazal kortizol düzeylerine ve ölüm oranına göre dağılımı**

Bazal kortizol düzeyi	Steroid alan grup			Standart tedavi grubu			X <sup>2</sup>	p
	Ölen	Toplam	%	Ölen	Toplam	%		
<10 µg/dL	0	0	0	0	0	0		
10-19 µg/dL	2	2	100	1	2	50.0	1.333	>0.05
>20 µg/dL	6	18	33.3	11	18	61.1	2.786	>0.05

## T A R T I Ő M A

Antibiyotik tedavisindeki gelişmelere rağmen sepsiste ölüm oranı %20-80 arasında ve ortalama %35 olarak bildirilmektedir. Bu yüksek oran çeşitli farmakolojik ajanlarla, mortalite ve morbiditeyi azaltıcı çalışmaların yapılmasını artırmıştır. Birçok yeni tedavi yöntemleri ve steroidler septik şokta denenmiştir (22,24,25). Steroidlerin olası yararlı etkileri lizozomal ve hücresel membranların stabilizasyonu, komplemana bağlı granülosit agregasyonunun inhibisyonu, miyokardiyal performansın dzeldilmesi, oksijen-hemoglobin dissosiyasyon eğrisinin sağa kayması ve metabolik defektlerin dzeldilmesidir (8). Ancak yapılan birçok çalışmada farmakolojik doz kortikosteroid kullanılmış ve yararlı etkileri gözlenmediği gibi

birçok yan etkiyle karşılaşmıştır. Bu çalışmada sepsisten septik şoka uzanan süreçte fizyolojik doz steroid tedavisinin rolü ele alınmıştır (8,22,25).

Schumer (24)'in çalışmasında şok oluşmasından sonraki dört saat içinde verilen steroid tedavisinin mortaliteyi belirgin şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada ölüm oranları steroid alan grupta %10, steroid almayan grupta %38 olarak bildirilmiştir.

Sprung ve ark. (8) yaptıkları çalışmada gecikmiş septik şokta steroid tedavisinin mortaliteyi anlamlı oranda azaltmadığını, bununla birlikte kısa dönem ve geri dönüşümlü şok döneminde anlamlı olarak surveyi artırdığını göstermişlerdir.

Bone ve ark. (25)'nin çalışmasında ise ağır sepsis ve septik şokta iki saat içinde verilen steroid tedavisi etkili olmamıştır ve tedavi grubunda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Çok merkezli, plasebo kontrollü ve geniş hasta gruplarıyla yapılmış olan başka bir çalışmada da erken yada geç septik şok dönemindeki sepsisli hastaların tedavisinde steroidlerin yeri olmadığı sonucuna varılmıştır (22).

Çalışmamızda hastalara sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı aldıktan hemen sonra yapılan ve bir saat süren ACTH stimülasyon testi sonrası steroid tedavisine başlanmasına rağmen ölüm oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya alınan 40 hastanın 20'sine sepsisin standart tedavisiyle birlikte fizyolojik doz steroid verildi. Tüm hastalarda ölüm oranı %50, steroid alan grupta %40, standart tedavi grubunda %60 bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızda yaş ortalamalarının yüksek olması mortaliteyi artıran en önemli nedenlerden biriydi. Çalışmamızda yaş ortalaması tüm hastalarda  $57.1 \pm 16.9$  yıl, steroid alan grupta  $57.8 \pm 17.7$  yıl ve standart tedavi grubunda  $56.5 \pm 16.4$  yıl bulundu.

Steroid kullanımıyla psikoz, immünosupresyon, gastrointestinal kanama ve sekonder infeksiyon riski artar. Bone ve ark. (25)'nin çalışmasında bu yan etkiler ve tedavi grubunda

sekonder enfeksiyona bağlı yüksek mortalite gözlenmiştir. Sprung ve ark. (8) septik şoklu hastalarda enfeksiyöz komplikasyon insidansının deksametazon verilen grupta %35, metilprednizolon verilen grupta %16 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise yukarıda belirtilen çalışmaların aksine fizyolojik doz metilprednizolon kullanıldığı için herhangi bir yan etki gözlenmedi ve sadece bir hasta ikinci sepsis atağı geçirdi. Bu hasta steroid almayan gruptaydı.

Çalışmamıza alınan hasta grupları yaş ortalamaları, alt hastalık oranları, APACHE II skorları, enfeksiyonun geliştiği yer, enfeksiyonun şiddeti, enfeksiyon etkenleri, organ yetmezlikleri ve bazı laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu veriler çalışmanın homojen gruplar arasında yapıldığını göstermektedir.

Sepsiste kan kültür pozitifliği değişik yayınlarda %37-59 arasında bildirilmektedir (22,25). Bizim alışmamızda ise bu oran %40 bulundu. Sepsisle ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda %20 ile %64 oranında gram-negatif bakterilerin etken olduğu bildirilmektedir (1,4,6,12,32-34). Çalışmamızda gram-negatif sepsis oranı %42.3 idi. Gram-negatif bakteriler enfeksiyon odağından %56.5 oranında izole edilirken, kan kültüründen ancak %18.8 oranında izole edildi. Özellikle kan kültür oranlarının düşük olması gram-negatif sepsiste kortikosteroid kullanımından beklenen etkinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Diğer yandan kan kültürlerinde %81.3 oranında gram-pozitif bakterilerin izole edildi ve bu bakterilerin %69.2'si S. aureus ile KNS idi. Yapılan çalışmalarda ise bu oran %27 ile %74 arasında değişmektedir (36). Bu sonuç gram-pozitif bakterilerin sepsis etkeni olarak izole edilme sıklığının arttığını göstermektedir.

Geerdes ve ark. (73)'nin yaptığı bir çalışmada gram-pozitif bakterilerle gelişen sepsiste gram-negatif bakterilerle gelişen sepsise oranla komplikasyon ve mortalite hızının yüksek olduğu gösterilmiştir. Büyük hasta gruplarında yapılan başka bir çalışmada steroid tedavisiyle

gram-negatif sepsisi olan hastalarda mortalitede %75 azalma olduğu ve morbiditenin de önemli ölçüde geriye çekildiği saptanmıştır. Aynı çalışmada gram-pozitif sepsisli hastalarda steroid tedavisi verildiğinde mortalite oranları %50'nin üzerinde bulunmuştur (22). Biz ise bunların aksine mortalite oranları gram-negatif sepsisi olan hastalarda steroid alan grupta %75 (3/4), standart tedavi grubunda %71.4 (5/7) ve gram-pozitif sepsisli hastalarda steroid alan grupta %40 (4/10), standart tedavi grubunda %80 (4/5) bulduk. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bu durum kortikosteroidlerden beklenen yararın endotoksik şokta olduğuna yönelik genel kanıya ters düşmektedir.

Hastane kaynaklı sepsiste mortalite toplumda gelişen infeksiyonlara oranla yüksektir (60). Bizim çalışmamızda mortalite toplumda gelişen infeksiyonlarda %41.9 (13/31), hastane infeksiyonlarında %77.8 (7/9) bulundu. Toplumda gelişen infeksiyonlarda gruplar arasında ölüm oranları açısından fark olmamakla birlikte hastane infeksiyonlarında ölüm oranlarını steroid alan grupta %50 (2/4) ve standart tedavi grubunda %100 (5/5) bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

İnfeksiyonun şiddeti açısından yapılan değerlendirmelerde birçok çalışmada sepsiste ölüm oranı %20-30, septik şok gelişmesi halinde bu oran %40-90 arasında bulunmuştur (6,12,13,47,58). Çalışmamızda sepsis gelişen hastalarda ölüm oranı steroid alan grupta %12.5 (1/8) ve standart tedavi grubunda %33.3 (2/6) idi. Ağır sepsiste ölüm oranını steroid alan grupta %50 (4/8) ve standart tedavi grubunda %66.7 (6/9) bulundu. Septik şokta ise ölüm oranı steroid alan grupta %75 (3/4) ve standart tedavi grubunda %80 (4/5) idi.

Çalışmamızda hastaların %85 (34/40)'inde organ yetmezliği ve %27.5 (11/40)'inde DIC gelişti. Organ yetmezliğine göre ölüm oranı steroid alan grupta %50 (8/16) ve standart tedavi grubunda %61.1 (11/18) idi. DIC gelişen hastalarda ölüm oranını steroid alan grupta

%60 (3/5) ve standart tedavi grubunda %100 (6/6) bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Yapılan çalışmalarda sepsiste alt hastalığın bulunmasının ve alt hastalığın şiddetinin ölüm oranını artırdığı bildirilmektedir (4,24). Çalışmamızda ise 27 hastada toplam 40 alt hastalık bulundu. Alt hastalık sayısının çok olması toplam mortalitenin yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Sprung ve ark. (8) yaptığı çalışmada hızla yada sonunda ölüme neden olan alt hastalığı bulunan hastalarda steroidlerin yaralı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ölüme neden olmayan alt hastalıklar incelendiğinde, ölüm oranları steroid alan grupta %33.3 ve standart tedavi grubunda %50 idi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Primer adrenal yetmezlik, bilateral adrenal korteks destrüksiyonuyla oluşur ve idiyopatik otoimmün adrenalit, granüloamatöz hastalıklar, metastatik tümörler, adrenal bez içine kanama, antikoagülan tedavi ve iyatrojenik baskılanma en önemli nedenlerdir (18,63,66,76). Adrenal yetmezliğin klinik spektrumu geniştir ve açık hemodinamik bulgulardan sadece stresle açığa çıkan hafif disfonksiyon arasında olabilir (66). İnfeksiyon hastalıklarında ve kritik hastalığı olanlarda plazma kortizol seviyesinin yükseldiği bilinmektedir (20,21,77). Ancak yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezliğin de az olmadığı rapor edilmiştir (78,79). Bu nedenle olası yada kesin adrenal yetmezliği olan hastalarda steroid tedavisinin düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (9). Yapılan birçok çalışmada sepsis yada başka akut hastalığı olan hastalarda adrenal fonksiyonları değerlendirmek için ACTH stimülasyon testi yapılmıştır (77-80).

Rothwell ve ark. (65) septik şoklu hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların biri dışında hepsinde bazal kortizol düzeyini  $11 \mu\text{g/dL}$ 'nin üstünde bulmuşlar ve kortizol cevabı  $9 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan 13 hastanın hepsinin öldüğü bildirilmiştir. Bazal kortizol düzeyi ve

kortizol cevabı uygun olan septik şoktaki hastaların ise %31.6'sının öldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak ağır sepsisli hastalarda kısmi adrenal yetmezlik gelişebileceği kaydedilmiştir.

Tüm hastalarımızın bazal kortizol düzeyi 11 µg/dL'nin üstünde ve 14 hastada kortizol cevabı 9 µg/dL'nin altındaydı. Bu hastalarından steroid alan gruptaki beş hastanın ikisi (%40) ve standart tedavi grubundaki dokuz hastanın beşi (%55.6) öldü. Kortizol cevabı 9 µg/dL'nin altında olan 14 hastanın bazal kortizol düzeyi ortalamasıyla diğer hastaların bazal kortizol düzeyi ortalamasını karşılaştırdık. Kortizol cevabı 9 µg/dL'nin altında olan hastaların bazal kortizol düzeyi ortalaması 50.4±32.8 µg/dL iken kortizol cevabı 9 µg/dL'nin üstünde olan hastaların bazal kortizol düzeyi ortalaması 51.1±27.6 µg/dL idi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Ortalama bazal kortizol düzeyi iyileşen hastalarda birinci gün ????? µg/dL, ondördüncü gün 17.2±8.6 µg/dL idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

Patel ve ark. (80) akut hastalıkla hastaneye kabul edilen 50 hastanın bazal kortizol ve ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların hepsinde pik kortizol düzeyini 22 µg/dL'nin üzerinde bulmuşlardır. Akut hastalığı olan hastalarda ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol düzeyinin 22 µg/dL'nin üzerinde olmasının normal kabul edilmesi gerektiğini, daha düşük değerlerin adrenal yetmezlik olabileceği belirtilmiştir. Adrenal yetmezlik bu çalışmadaki gibi pik kortizol düzeyinin 22 µg/dL'nin altındaki değerler olarak kabul edilirse çalışmamızda bir hastada adrenal yetmezlik gelişti. Bu hastanın bazal ve pik kortizol düzeyi 22 µg/dL'nin altındaydı ve kortizol cevabı 4.02 µg/dL bulundu. Hasta steroid almayan gruptaydı ve öldü.

Sibbald ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada ciddi bakteriyel hastalığı olan 26 hastada bazal kortizol ve ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol düzeyleri ölçülmüş ve hastaların dördünde (%15.4) bazal kortizol düzeyi diğer hastalar ve kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu dört hastanın ikisinde ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevabı yeterli olmasına rağmen diğer iki hastada yetersiz bulunmuştur. Üçünde şok olan bu hastaların dördü de ölmüştür. Değerlendirilen 26 hastanın beşinde ise bazal kortizol seviyeleri kontrol grubuna göre farklı olmamasına rağmen diğer hastaların bazal kortizol seviyelerinden anlamlı oranlarda düşük bulunmuştur. Bu beş hastadan farmakolojik dozda steroid verilen bir hasta hariç diğer dört hasta ölmüştür. Bazal kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olan 17 hastanın onu ölmüş yedisi iyileşmiştir.

Aygen ve ark. (26) yaptıkları bir çalışmada ise sepsisli hastalarda bazal kortizol ve ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol düzeyleri ölçülmüş ve hastaların ortalama bazal kortizol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ölen hastaların ortalama bazal kortizol seviyeleri iyileşen hastaların ortalama bazal kortizol seviyelerinden anlamlı oranlarda yüksek olduğu ve bazal kortizol düzeyi 25 µg/dL'nin üzerinde olan hastalarda ölüm oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada hastaların %44.2 (19/43)'sinde ACTH stimülasyonuna kortizol cevabı 8 µg/dL'nin altında bulunmuş ancak bunların %16.3 (7/43)'ünde bazal kortizol düzeyi ve/veya pik kortizol düzeyi 18 µg/dL'nin altında bulunmuştur. Bu hastalar adrenal yetmezlikli hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Bu yedi hastanın üçü (%45.1) ölmüştür. Bu çalışmada ölen hastaların %64.3'ünde kortizol cevabı 8 µg/dL'nin altında olmasına rağmen bunlardan sadece %21.4'ünde aynı anda bazal ve/veya pik kortizol düzeyi 18 µg/dL'nin altında bulunmuştur. İyileşen hastaların ise %34.5'inde kortizol cevabı 8 µg/dL'nin altında bulunmuş ve bunlardan sadece %13.8'inde bazal ve/veya pik kortizol düzeyi 18 µg/dL'nin altında bulunmuştur.

Çalışmamızda bazal kortizol düzeyi 25 µg/dL'nin üstünde ve kortizol cevabı 8 µg/dL'nin altında olan steroid alan grupta dört hastanın biri (%25) ve standart tedavi grubundaki iki hasta da öldü. Hastalardan sadece birinde bazal kortizol düzeyi 25 µg/dL'nin ve kortizol cevabı 8 µg/dL'nin altındaydı. Bu hasta steroid almayan gruptaydı ve öldü.

Kortizol cevabı sıfırın altında olan toplam yedi hasta vardı ve bu hastalardan steroid alan gruptaki dört hastanın biri (%25) ve standart tedavi grubundaki üç hastanın ikisi (%66.7) öldü. Bu hastaların bazal kortizol düzeyleri 36.25 µg/dL ile 108.17 µg/dL arasındaydı ve ortalama bazal kortizolu 73.97 µg/dL bulundu. Bunlar adrenal bezleri aşırı uyarılmış ve uygulanan ACTH stimülasyonuna cevap veremeyen hasta grubu olarak kabul edildi.

McKee ve ark. (79) 133 yoğun bakım hastasında yaptıkları bir çalışmada ölüm oranları bazal kortizol düzeyi 25 µg/dL veya daha yüksek olanlarda %27 (14/52), 13-24 µg/dL arasında olanlarda %27 (12/45) ve 13 µg/dL'nin altında olanlarda %100 (36/36) bulunmuştur. Serum kortizol seviyesi 13 µg/dL'nin altında olan 18 hastaya ACTH stimülasyon testi yapılmış ve 12 hastada kortizol cevabı 8 µg/dL'nin altında bulunmuştur. Bu 18 hastanın sekizine randomize olarak günde iki kez 100 mg hidrokortizon verilmiş. Hidrokortizon verilen sekiz hastanın biri (%13) ölmüş, ancak steroid almayan on hastanın dokuzu (%90) ölmüştür. Buna göre yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezliğin az olmadığı ve bu hastalarda fizyolojik dozda steroid tedavisiyle mortalitenin azaltılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda bazal kortizol düzeyi 25 µg/dL'nin üstünde olan hastaların mortalitesi steroid alan grupta %40 (6/15), standart tedavi grubunda %57.1 (8/14) bulundu. Bazal kortizol düzeyi 13-24 µg/dL arasında olan hastaların mortalitesi steroid alan grupta %25 (1/4),

standart tedavi grubunda %66.7 (4/6) idi. Bazal kortizol düzeyi 13 µg/dL'nin altında olan sadece bir hasta vardı. Bu hasta steroid alan gruptaydı ve öldü.

Çalışmamızın temel dayanağı sepsiste adrenal yetmezliğin sık rastlanan bir durum olması ve bu hastalarda fizyolojik doz steroid tedavisiyle plazma kortizol açığını kapatmaktır. Ancak biz sadece bir (%2.5) hastada adrenal yetmezlik geliştiğini gözledik. Sepsisten septik şoka ilerleyen süreçte adrenal yetmezliğin sanıldığı kadar yüksek olmadığı sonucuna vardık. Hastalarımızda bazal ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol düzeyi ortalamaları normal değerlerin üzerindeydi. Buna rağmen steroid almayan grupta mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yüksekti. Çalışmamızda özellikle alt hastalık, hastane infeksiyonu, DIC ve organ yetmezliği olması gibi parametrelere göre steroid almayan grupta mortalite steroid alan gruba oranla daha yüksekti. Aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının sebebi hasta sayısının az olması ve çalışmadaki alt grupların çok olmasıdır. İstatistiksel değerlendirmeler az sayıdaki hastalar üzerinde yapıldığı için çıkan sonuçlar arasında büyük farklar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamadı. Aynı çalışma daha büyük hasta gruplarıyla yapılırsa, fizyolojik doz steroid tedavisinin sepsisli hastalarda mortalite üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilebilir.

Fizyolojik doz steroid tedavisinin sepsisli hastalarda yararını açıkça ortaya koyamamıza rağmen tedavi sırasında ilaca bağlı herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmağı olması ve DIC, organ yetmezliği, hastane infeksiyonu yada alt hastalığa sahip hasta gruplarında istatistiksel olarak desteklenmeyen kısmi yararlarının olması nedeniyle sepsisli hastalarda fizyolojik doz steroid tedavisinin geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerektiği kanısı oluşmuştur.

## SONUÇLAR

- Sepsiste ileri yaş ve alt hastalık olması ile mortalite arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).
- Sepsis tanısı alan hastaların %20'sinde infeksiyon hastane kaynaklıydı ve bu hastaların %80'i öldü.
- Nozokomiyal sepsiste mortalite steroid alan ve almayan gruplarda toplum kaynaklı sepsise oranla daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da steroid alan grupta mortalite daha düşüktü.
- Sepsiste gram-pozitif bakteriler gram-negatif bakterilere göre daha yüksek oranda etken olarak bulundu.

- Septik şok ve ağır sepsiste, sepsise oranla mortalite daha yüksekti ve steroid tedavisiyle mortalitede istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı.
- Sepsisten septik şoka ilerleyen süreçte organ yetmezliği ve DIC gibi komplikasyonların bu sürece paralel olarak arttığı ve bu komplikasyonların gelişmesiyle mortalitenin arttığı bulundu. Ancak bu sürece steroid tedavisinin olumlu bir katkısı olmadı.
- Sepsiste birinci gün bazal kortizol düzeylerinin iyileşen hastalarda ondördüncü gün değerlerine göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu. ( $p < 0.0001$ ).
- Bazal kortizol düzeyi  $25 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında ve üstünde olan hastaların mortaliteleri arasında fark ve mortalite üzerine fizyolojik doz steroid tedavisinin etkisi yoktu.
- Sepsiste bazal kortizol düzeyi artmakla birlikte hastaların %35'inde ACTH'a kortizol cevabında yetersizlik ve bu hastaların yarısında da tam cevapsızlık gözlemlendi.
- ACTH'a kortizol cevabı düşük olan ve olmayan hastaların bazal kortizol düzeyi ortalamaları ve ölüm oranlarında fark ve bu oranlar üzerine fizyolojik doz steroid tedavisinin etkisi yoktu.
- Sepsiste adrenal yetmezlik oranı sanıldığı kadar yüksek değildi (%2.5).
- Fizyolojik doz steroid tedavisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sepsiste mortaliteyi düşürdü.
- Biz sepsiste fizyolojik doz steroid tedavisinin daha büyük hasta gruplarında çalışılmasıyla mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı ve olumlu etkilerinin açığa çıkarılabileceğine inanıyoruz.

## Ö Z E T

Sepsis tedavisindeki yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı halen yüksektir. Sepsisli hastalarda steroid tedavisi ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Bu çalışmada fizyolojik dozda prednizolonun sepsis tedavisindeki yeri araştırılmıştır.

Bu çalışmada 40 sepsisli hasta değerlendirilmeye alındı. Tüm hastalara bazal kortizol ölçümü ve ACTH stimülasyon testi yapıldı. Ardışık olarak bir gruba standart sepsis tedavisi diğer gruba standart tedavinin yanısıra fizyolojik doz prednizolon tedavisi verildi. Hastaların %77.5 (31/40)'inde toplumda gelişen infeksiyon, %22.5 (9/40)'inde hastane infeksiyonu vardı. Hastaların ortalama APACHE II skorları  $16.6 \pm 6.9$ , steroid alan grupta  $17.6 \pm 4.5$   $\mu\text{g/dL}$  ve standart tedavi grubunda  $21.0 \pm 7.9$   $\mu\text{g/dL}$  idi. Çalışmamızda gram-negatif sepsis oranı

%27.7 (11/40), gram-pozitif sepsis oranı %37.7 (15/40) saptanırken 13 hastada etken belirlenemedi.

Steroid alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında, ölüm oranı steroid alan grupta %40 (8/20), standart tedavi grubunda %60 (12/20) bulundu ( $p>0.05$ ). Hastane infeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı steroid alan grupta %50 (2/4), standart tedavi grubunda %100 (5/5) bulundu ( $p>0.05$ ).

Ortalama bazal kortizol düzeyi tüm hastalarda  $50.8\pm 29.1$   $\mu\text{g/dL}$ , steroid alan grupta  $49.3\pm 28$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda  $52.4\pm 30.8$   $\mu\text{g/dL}$  iken steroid alan grupta ölen hastalarda  $44.4\pm 24.8$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $52.5\pm 30.5$   $\mu\text{g/dL}$  ve standart tedavi grubunda ölen hastalarda  $60.5\pm 34.7$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $40.3\pm 19.9$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. İyileşen hastalarda ondördüncü gün bazal kortizol düzeyi  $17.2\pm 8.6$   $\mu\text{g/dL}$  idi. Birinci ve ondördüncü gün bazal kortizol düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Ortalama pik kortizol düzeyi tüm hastalarda  $74.6\pm 36.2$   $\mu\text{g/dL}$ , steroid alan grupta  $76.8\pm 33.3$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda  $72.5\pm 39.6$   $\mu\text{g/dL}$  iken steroid alan grupta ölen hastalarda  $73.1\pm 35.1$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $79.2\pm 33.5$   $\mu\text{g/dL}$  ve standart tedavi grubunda ölen hastalarda  $80.7\pm 45.9$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $60.1\pm 25.7$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Kortizol cevabı ortalaması tüm hastalarda  $20.6\pm 25.1$   $\mu\text{g/dL}$ , steroid alan grupta  $24.2\pm 28.5$   $\mu\text{g/dL}$ , standart tedavi grubunda  $17.1\pm 21.2$   $\mu\text{g/dL}$  iken steroid alan grupta ölen hastalarda  $28.7\pm 22.1$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $21.2\pm 32.7$   $\mu\text{g/dL}$  ve standart tedavi grubunda ölen hastalarda  $16.3\pm 24.6$   $\mu\text{g/dL}$ , yaşayan hastalarda  $18.2\pm 16.3$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Bazal ve pik kortizol ile kortizol cevabı ortalamalarında gruplara ve mortaliteye göre anlamlı bir fark görülmedi.

Tüm hastalarımızın bazal kortizol düzeyi  $11$   $\mu\text{g/dL}$ 'nin üstündeydi ve 14 hastanın kortizol cevabı  $9$   $\mu\text{g/dL}$ 'nin altındaydı. Bu hastalardan steroid alan gruptaki beş hastanın ikisi

(%40) ve standart tedavi grubundaki dokuz hastanın beşi (%55.6) hasta öldü. Kortizol cevabı 9 µg/dL'nin altında olan hastaların bazal kortizol düzeyi ortalaması 50.4±32.8 µg/dL iken kortizol cevabı 9 µg/dL'nin üstünde olan hastaların bazal kortizol düzeyi ortalaması 51.1±27.6 µg/dL idi. Her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hastalarımızdan sadece birinde (%2.5) bazal ve pik kortizol düzeyleri 20 µg/dL'nin altındaydı ve bu hasta öldü. Bu durum adrenal yetmezlik olarak değerlendirildi. Sepsisten septik şoka ilerleyen süreçte adrenal yetmezliğin sanıldığı kadar yüksek olmadığı sonucuna vardık. Hastalarımızda hem bazal ve hem de ACTH stimülasyonu sonrası kortizol düzeyi ortalamaları normal değerlerin üzerindeydi. Buna rağmen steroid almayan grupta mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yüksekti. Sonuç olarak, fizyolojik doz steroid tedavisi mortaliteyi düşürdü, fakat iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Sepsiste fizyolojik doz steroid tedavisi daha geniş hasta gruplarıyla değerlendirilmelidir.

## S U M M A R Y

The death rate is still high in sepsis in spite of development in treatment of sepsis. Steroid therapy in patients with sepsis is still controversial. In this study, we investigated the role of steroids in physiologic dosage in the treatment of sepsis.

Forty patients with sepsis are enrolled in this study. Basal cortisol measurement and ACTH stimulation tests were carried out in all patients. The patients were divided in to two groups consecutively; one group received only standard sepsis treatment and second group received standard sepsis treatment and prednisolon in physiologic dose. Community-acquired sepsis were determined in 77.5% (31 of 40) patients, nosocomial sepsis in remaining 22.5% (9 of 40) patients. Mean APACHE II scores was  $21 \pm 7.9$   $\mu\text{g/dL}$ , in the group given standard

treatment and  $17.6 \pm 4.5$   $\mu\text{g/dL}$  in the steroid therapy groups. Gram-negative bacteria isolated in 27.7% (11 of 40) patients and gram-positive bacteria in 37.7% (15 of 40) patients. No pathogen was isolated in the remain 44.6% (13 of 40) patients..

The mortality rate was 40% (8 of 20) in the steroid therapy group and 60% (12 of 20) in the standard treatment group ( $p > 0.05$ ). In patients with nosocomial infections the mortality rate was 50% (2 of 4) in steroid therapy group and 100% (5 of 5) in standard treatment group ( $p > 0.05$ ).

Mean basal cortisol level were  $50.8 \pm 29.1$   $\mu\text{g/dL}$  in all patients,  $49.3 \pm 28$   $\mu\text{g/dL}$  in steroid therapy group and  $52.4 \pm 30.8$   $\mu\text{g/dL}$  in standard treatment group. Basal cortisol level were found to be  $44.4 \pm 24.8$   $\mu\text{g/dL}$  in patients who died in steroid therapy group and  $52.5 \pm 30.5$   $\mu\text{g/dL}$  in survivors. Basal cortisol levels were  $60.5 \pm 34.7$   $\mu\text{g/dL}$  in patients who died in standard treatment group and  $40.3 \pm 19.9$   $\mu\text{g/dL}$  in survivors. Basal cortisol level in the 14<sup>th</sup> day was  $17.2 \pm 8.6$   $\mu\text{g/dL}$  in patients who get better. The difference between first and fourteenth day basal cortisol levels were statistically significant ( $p < 0.0001$ ). Mean peak cortisol levels were  $74.6 \pm 36.2$   $\mu\text{g/dL}$  in all patients,  $76.8 \pm 33.3$   $\mu\text{g/dL}$  in steroid therapy group and  $72.5 \pm 39.6$   $\mu\text{g/dL}$  in standard treatment group. Peak cortisol levels were  $73.1 \pm 35.1$   $\mu\text{g/dL}$  in patients who died in steroid therapy group and  $79.2 \pm 33.5$   $\mu\text{g/dL}$  in survivors. Peak cortisol levels were found to be  $80.7 \pm 45.9$   $\mu\text{g/dL}$  in the patients who died standard treatment group and  $60.1 \pm 25.7$   $\mu\text{g/dL}$  in survivors. Mean cortisol responses were  $20.6 \pm 25.1$   $\mu\text{g/dL}$  in all patients,  $24.2 \pm 28.5$   $\mu\text{g/dL}$  in steroid therapy group and  $17.1 \pm 21.2$   $\mu\text{g/dL}$  in standard treatment group. Cortisol responses were  $28.7 \pm 22.1$   $\mu\text{g/dL}$  in patients who died in steroid therapy group and  $21.2 \pm 32.7$   $\mu\text{g/dL}$  in survivors. Cortisol responses were found to be  $16.3 \pm 24.6$   $\mu\text{g/dL}$  in the patients who died standard treatment group and  $18.2 \pm 16.3$   $\mu\text{g/dL}$  in survivors. For the consideration of groups and mortality, there was no significant difference between the levels of basal and peak cortisol and cortisol response.

Basal cortisol levels were higher than 11  $\mu\text{g/dL}$  in all patients except for 14, whose cortisol levels were lower than 9  $\mu\text{g/dL}$ . Of these 14, 40% (2 of 5) of the patients in the steroid therapy group and 55.6 % (5 of 9) in standard treatment group were lost. Mean basal

cortisol level was  $50.4 \pm 32.8$   $\mu\text{g/dL}$  in patients whose cortisol responses were lower than 9  $\mu\text{g/dL}$ , while it was  $51.1 \pm 27.6$   $\mu\text{g/dL}$  for the patients who had cortisol responses higher than 9  $\mu\text{g/dL}$ . There was no statistically significant difference between two groups.

Only one patient had basal and peak cortisol level lower than 20  $\mu\text{g/dL}$  and he was lost. This condition was evaluated as adrenal insufficiency. In advancing process from sepsis to septic shock, it was concluded that adrenal insufficiency was not frequent as supposed. In our patients both basal and cortisol levels after ACTH stimulation were above normal values. However the mortality rate was higher in standard treatment group, although this was not statistically significant. In conclusion, physiologic dose prednisolon decreased the mortality but, the difference between two groups was not significant. Physiologic dose steroid in sepsis should be evaluated in a large group of patients.

## KAYNAKLAR

- 1 Doğanay M. Sepsis patogenezi. Kanra G, Akalın HE (ed'ler). Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara 1994, ss 131-144.
- 2 Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-469.
- 3 Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med* 1992; 93:283-288.
- 4 Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15:866-873.
- 5 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
- 6 Hall JD, Skelly AM. Sepsis and septic shock. *Surgery* 1997; 13:53-59.
- 7 Kieft H, Hoepelman AIM, Zhou W, Rozenberg M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch University Hospital. *Arch Intern Med* 1993; 153:2241-2247.
- 8 Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelhard MA, Long WM, et al. The effect of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137-1143.
- 9 Koscove EM. Sepsis and septic shock. Brillman JC, Quenzer RW, eds. *Infectious Disease in Emergency Medicine*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998, pp 129-146.
- 10 Doğanay M. Sepsis Tedavisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1998; 5(1):42-47.
- 11 Lynn WA, Cohen J. Management of septic shock. *J Infect* 1995; 30:207-212.
- 12 Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:407-413.
- 13 Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176:1538-1551.
- 14 Calandra T, Cometta A. Antibiotic therapy for gram-negative bacteremia. *Infect Dis Clin Nort Am* 1991; 4:818-834.
- 15 Keleştimur F. Sepsiste adrenal fonksiyonlar. Willke A, Ünal S, Doğanay M (ed'ler). 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Ürgüp 1994, ss 34-37.
- 16 Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis. *Arch Surg* 1992; 127:1463-1474.
- 17 Jenkins RC, Ross RJM. The endocrinology of the critically ill. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1996; 3:138-145.
- 18 Sibbald WJ, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. *Ann surg* 1977; 186:29-33.
- 19 Span LFR, Hermus ARMM, Bartelink AKM et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of diseases and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18:93-96.
- 20 Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:223-227.

- 21 Reincke M, Allolio B, Würth G, Winkelmann W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:151-156.
- 22 The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-665.
- 23 Sayek İ. Sepsis ve septik şok. Kanra G, Akalın HE, (ed'ler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı*. Güneş Kişevi Ltd. Şti. Ankara 1993, ss 208-216.
- 24 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333-341.
- 25 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-658.
- 26 Aygen B, İnan M, Doğanay M, Keleştimur F. Adrenal functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1997; 105:182-186.
- 27 Doğanay M. Sepsis: Tanım ve patogenezde rol oynayan bakteriyel toksinler. *Erciyes Tıp Dergisi* 1993; 15 (4):333-336.
- 28 Doğanay M. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G (ed'ler). *İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 1996, ss 473-486.
- 29 Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York 1995, pp 690-705.
- 30 Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the diseases process. *Chest* 1997; 112:235-243.
- 31 Natanson C, Hofmann WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanism of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120:771-783.
- 32 Doğanay M. Gram-negatif bakteri sepsislerinde patogenez ve tedavi. Tümbay E, Ang Ö, Karakartal G (ed'ler). 1. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Bilgehan Basımevi, İzmir 1987, ss 48-63.
- 33 Young LS, Proctor RA, Beutler B, McCabe WR, Sheagren JN. University of California/Davis Interdepartmental conference on gram-negative septicemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:666-687.
- 34 Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C and The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152:529-535.
- 35 Stevens D, Bryant AE, Hackett SP. Sepsis syndromes and toxic shock syndromes: Concepts in pathogenesis and a perspective of future treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6:374-383.
- 36 Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994; 154:26-34.
- 37 Dorsher CW, Rosenblatt JE, Wilson WR, Ilstrup DM. Anaerobic bacteremia: Decreasing rate over a 15-year period. *Rev Infect Dis* 1991;13:633-636.
- 38 Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect* 1995; 30:201-206.
- 39 Ludmerer KM, Kissane JM. Septic shock in a young splenectomized man. *Am J Med* 1983; 74:129-143.
- 40 Bryan CS, Dew CE, Reynolds KL. Bacteremia associated with decubitus ulcers. *Arch Intern Med* 1983; 143:2093-2095.
- 41 Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: Etiyoloji ve mikrobiyolojik tanı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:182-187.

- 42 Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: Patogenez ve klinik özellikler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:188-192.
- 43 Ercan N. Adrenal korteksin yapısı ve gelişimi. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (ed'ler). *Temel İç Hastalıkları Kitabı*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 1996, ss 1719-1729.
- 44 Cohen J. Pathophysiology of sepsis: role of nitric oxide and other mediators. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995; 8:109-113.
- 45 Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995; 20:143-158.
- 46 Cohen J, Exley AR. Treatment of septic shock with antibodies to tumour necrosis factor. *Schweiz Med Wschr* 1993; 123:492-496.
- 47 Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338:732-736.
- 48 Cohen J. Novel pharmacological approaches to sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 1994; 7:141-145.
- 49 Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321:1-7.
- 50 Pinsky MR, Vincent J-L, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103:565-575.
- 51 Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1995; 274:172-177.
- 52 Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/ tumour necrosis factor. *Lancet* 1989; 1122-1125.
- 53 Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, et all. Interleukin-8 and adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet* 1993; 341:643-647.
- 54 Krause A, Hohberg B, Heine F, John M, Burmester GR, Witt C. Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1793-1797.
- 55 Winlaw DS, Smythe GA, Kogh AM, Schyvens CG, Spratt PM, Macdonald PS. Increased nitric oxide production in heart failure. *Lancet* 1994; 344:373-374.
- 56 Brady AJB, Poole-wilson PA, Harding SE, Warren JB. Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoksemia. *Am J Physiol* 1992; 263: H1963-H1966.
- 57 Evans HG, Lewis MJ, Shah AM. Interleukin 1 $\beta$  modulates myocardial contraction via dexamethasone sensitive production of nitric oxide. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1486-1490.
- 58 Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
- 59 Martin MA, Silverman H. Gram-negative sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1991; 14:1213-1218.
- 60 Knaus WA, Sun X, Nystrom PO. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101: 1656-1662.
- 61 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of the disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829.

- 62 Tyrrell JB, Baxter JD. Disorders of the adrenal cortex. In: Wynguarden JB, Smith LH, Benneth JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. WB Saunders Company, Philadelphia 1989, pp 1271-1291.
- 63 Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335:1206-1212.
- 64 Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333:142-145.
- 65 Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. Lancet 1991; 337:582-583.
- 66 Grinspoon SK, Biller BMK. Clinical review 62 laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:923-931.
- 67 Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. European J Endocrinol 1996; 135:27-33.
- 68 Keleştimur F, Akgün A, Günay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subject. J Endocrinol Invest 1995; 18:823-826.
- 69 May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotropic hormone test in practice. Am J Med 1985; 79:679.
- 70 Uzun Ö. Hastane infeksiyonlarının tanımları. Hastane infeksiyonları Dergisi 1997; 1:8-20.
- 71 Özsüt H. Tanımlamalar. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları kitabı. Office Print, İstanbul 1997, ss 8
- 72 McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia I. Etiology and Ecology. Arc Int Med 1962; 110:847-863.
- 73 Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A, Fangmann W, Wagner J. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: Prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. Clin Infect Dis 1992; 15: 991-1002.
- 74 Valles J, Leon C, Lerma FA. Nosocomial bacteremia in critically III patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Clin Infect Dis 1997; 24: 387-395.
- 75 Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Ann Intern Med 1989; 110:9-16.
- 76 Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. Wilson JD (et al), eds. Williams Textbook of Endocrinoloji. Philadelphia, Pennsylvania 1998, pp 558-559.
- 77 Keleştimur F, Ünlü Y, Özesmi M, Tolu İ. A hormonal and radiological evaluation of adrenal gland in patients with acute or chronic pulmonary tuberculosis. Clin Endocrinol 1994; 41:53-56.
- 78 Finlay WEI, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. Lancet 1982; 1:1414-1415.
- 79 McKee JI, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. Lancet 1983; 2:484.
- 80 Patel SR, Selby C, Jeffcoate WS. The short synacthen test in acute hospital admissions. Clin Endocrinol 1991; 35:259-261.

## EkTablo I. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Sepsis İzlem Formu

### ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ SEPSİS İZLEM FORMU

Adı Soyadı : İzlendiği Klinik :  
Yaşı : Yatış Tarihi :  
Cinsiyeti : Yatış Süresi :  
Mesleği : Dosya No :  
Tel. No : Tanı :

ŞİKAYETİ :  
HİKAYESİ :

FİZİK MUAYENE :

A: N: KB: SS:  
Şuur durumu :

BAŞ BOYUN:

SOLUNUM SİSTEMİ:

DOLAŞIM SİSTEMİ:

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:

GENİTOÜRİNER SİSTEM:

EKSTREMİTELER VE DERİ:

## NÖROLOJİK MUAYENE:

Alt hastalık : 0 Yok 0 Var (süresi:.....)

0 Öldürücü olmayan :

0 Sonunda öldürücü :

0 Hızla öldürücü :

Tedavi :

Operasyon : 0 Yok 0 Var (0 elektif 0 acil)

Operasyon adı:

Operasyon süresi:

Prostetik aparey: 0 Yok 0 Var(.....)

Proflaktik antibiyotik:

Cerrehi yara : 0 temiz 0 temiz/kontamine 0 kirli

İmmüno-supressif tedavi: 0 Yok 0 Var

İlaç :

Dozu :

Süresi :

0 Hastane İnfeksiyonu

0 Hastane dışı infeksiyon

İNFEKSİYON ODAĞI :

## İNFEKSİYON ODAĞINA YÖNELİK YAPILAN TETKİKLER:

Üriner Kateter 0 Yok 0 Var (süresi:.....)

İdrar beyaz küre :

İdrar gram boyama :

İdrar kültür AB :

Diğer :

Kontrol değerleri :

## SOLUNUM SİSTEMİ

Endotrakeal tüp : 0 Yok 0 Var (süresi:.....)

Trakeostomi : 0 Yok 0 Var (süresi:.....)

Mekanik ventilatör : 0 Yok 0 Var (süresi:.....)

PA AC grafisi :

Diğer görüntüleme yöntemleri:

0 Balgam 0 NTA 0 BAL 0 PSB

Gram boyama :  
Giemsa boyama:  
Kültür AB:  
Kontrol değerleri:

PLEVRAL MAYI :

Gram boyama :  
Giemsa boyama:  
Kültür AB:  
Biyokimya :

DAMARIÇİ KATETER: 0 Yok 0 Var (süresi:.....)  
0 PVK 0 SVK 0 Arteriyel

Kateter giriş yerinde lokal bulgular:

Kateter ucu gram boyama:  
Semikantitatif kültür:

DERİ VE YUMUŞAK DOKU:

0 Sellülit 0 fasiit 0 Apse Diğer:

Gram boyama :  
Kültür AB:  
Kontrol değerleri:

KAS VE İSKELET SİSTEMİ:

0 Osteomyelit 0 septik artrit 0 myozit

Gram boyama :  
Kültür AB :  
Eklem mayi beyaz küre:  
Eklem mayi biyokimya:  
Radyolojik bulgular:  
Kontrol değerleri:

İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYON:

0 Apse 0 peritonit 0 kolesistit 0 Diğer

İğne asp. Gram boyama:  
Kültür AB:  
Radyolojik tanı yöntemleri:

Periton mayi gram boyama:  
Periton mayi beyaz küre:  
Kontrol değerleri:

**GENİTAL İNFEKSİYON:**

0 Endometrit 0 tubaovariyan apse 0 intrauterin apse  
0 diğer

Kavite materyali gram boyama:

Kültür AB:

Radyolojik tanı yöntemleri:

Kontrol değerleri:

**KARDİYOVASKÜLER SİSTEM İNFEKSİYONU:**

0 Endokardit 0 Myokardit 0 perikardit  
0 septik tromboflebit

Klinik bulgular:

EKG:

ECHO:

Kontrol değerleri:

**MSS İNFEKSİYONU:**

0 Menenjit 0 Epidural Apse 0 Beyin Apsesi  
0 Supdural ampiyem 0 Kavernoiz sinüs trombozu

DOS veya Apse materyali

**KONULAN TANI:**

0 Sepsis  
0 Ağır sepsis  
0 Septik şok

**ORGAN YETMEZLİKLERİ:**

0 Solunum yetmezliği  
0 Böbrek fonk. bozukluğu  
0 Karaciğer fonk. bozukluğu  
0 DIC  
0 Serebral fonk. bozukluğu  
0 Diğer

**Saatlik idrar miktarı:****Alınan kan kültür sayısı:**

1 Kan kültürü AB :  
2 Kan kültürü AB :  
3 Kan kültürü AB :  
4 Kan kültürü AB :

**Hastalık skoru APACHE II :****Glasgow koma skoru :****TEDAVİYE İLİŞKİN ÖZELLİKLER:****Sepsis tanısı olmadan önce kullandığı antibiyotikler:**

Dozu :  
Kullanma süresi :  
Niçin verildiği :

**(Varsa) şokun düzelleme süresi:****Tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları:****Süresi:****KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ:**

0 ALDI 0 ALMADI

**ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ :**

Dozu:  
Süresi:  
Ateşin düşme süresi:

**SONUÇ:**

İyileşme süresi: 0 Ölüm (kaçıncı gün.....)

Ölüm nedeni 0 Sepsis 0 diğer:

	GÜNLER							
Glasgow								
APACHE II								
Hb.								
Lökosit								
Trom.								
Formül								
AKŞ								
BUN								
Kreatinin								
Na								
K								
Cl								
T.bil/D.bil								
T. kolesterol								
GGT								
LDH								
AST								
ALT								
ALP								
T. protein								
Albümin								
FDP								
Fibrinojen								
pH								
pCO2								
pO2								
HCO3								
%O2 sat.								
PTZ								
PTT								
CRP								
Sedim								
Procalcitonin								
Bazal kortizol								
30.dk. kortizol								
60.dk. kortizol								
14.gün kortizol								

**EKTablo II. Hastaların bazı özellikleri**

No	İsim	Yaş/cins	Apache II	Tamı	Steroid tedavisi	Üreya mikroorganizmalar İnfeksiyon odağı	Kan	İnfeksiyon yeri	Sonuç
1	D.Y.	36/K	21	Septik şok	Almadı	KNS	KNS	Yumuşak doku	Öldü
2	F.A.	56/K	20	Septik şok	Aldı	A. baumannii	-	Solumun sistemi	Öldü
3	M.D.	63/E	5	Sepsis	Aldı	K. pneumoniae	-	Üriner sistem	Yaşıyor
4	M.D.	76/E	21	Ağır sepsis	Aldı	Enterococci spp.	-	Üriner sistem	Yaşıyor
5	A.A.	59/E	9	Ağır sepsis	Almadı	S. marcescens	S. marcescens	Üriner sistem	Yaşıyor
6	C.A.	52/K	17	Sepsis	Aldı	-	-	Solumun sistemi	Öldü
7	O.Ö.	25/E	13	Ağır sepsis	Almadı	-	-	Üriner sistem	Öldü
8	Z.K.	27/K	17	Septik şok	Aldı	-	-	Üriner sistem	Öldü
9	M.A.	72/E	26	Septik şok	Almadı	Kandida	-	Üriner sistem	Öldü
10	İ.B.	41/E	14	Sepsis	Aldı	-	S. aureus	Solumun sistemi	Yaşıyor
11	A.L.	72/E	26	Ağır sepsis	Aldı	Proteus spp.	-	Üriner sistem	Öldü
12	S.Y.	35/K	12	Sepsis	Almadı	-	-	Solumun sistemi	Yaşıyor
13	K.S.	60/E	14	Sepsis	Aldı	-	-	Solumun sistemi	Yaşıyor
14	S.E.	74/K	12	Sepsis	Almadı	E. coli	E. coli	-	Öldü

EKTablo II. Hastaların bazı özellikleri (devam)

No	İsim	Yaş/cins	Apache II	Tam	Steroid tedavisi	Üreveren mikroorganizmalar İnfeksiyon odağı	Kan	İnfeksiyon yeri	Sonuç
15	İ.Y.	63/E	23	Ağır sepsis	Aldı	-	-	-	Yaşyor
16	F.G.	72/K	19	Sepsis	Almadı	Kandida	-	-	Yaşyor
17	R.E.	62/E	19	Septik şok	Almadı	-	S. typhi	-	Yaşyor
18	S.A.	70/E	19	Ağır sepsis	Almadı	P. aeruginosa	Enterococci spp.	-	Öldü
19	N.G.	71/E	25	Ağır sepsis	Almadı	P. agglomerans	-	-	Öldü
20	A.E.	80/K	25	Ağır sepsis	Almadı	-	-	Solumun sistemi	Öldü
21	S.Ş.	50/K	15	Sepsis	Aldı	S. aureus	S. aureus	Batın (apse)	Yaşyor
22	S.G.	75/K	15	Septik şok	Aldı	-	KNS	Solumun sistemi	Yaşyor
23	M.D.	67/K	11	Ağır sepsis	Aldı	$\beta$ hem. streptokok	-	Yumuşak doku	Yaşyor
24	N.Y.	32/K	25	Septik şok	Almadı	P. aeruginosa	-	Solumun sistemi	Öldü
25	Z.B.	66/E	11	Ağır sepsis	Aldı	-	Enterococci spp.	Solumun sistemi	Öldü
26	M.Y.	70/E	15	Ağır sepsis	Aldı	S. pneumoniae	S. marcescens	Sentral sinir sistemi	Öldü
27	R.S.	60/E	7	Sepsis	Aldı	KNS	KNS	Yumuşak doku	Yaşyor
28	A.İ.	61/E	21	Ağır sepsis	Almadı	$\beta$ hem. streptokok	-	Batın (peritonit)	Yaşyor

EkTablo II. Hastaların bazı özellikleri (devam)

No	İsim	Yaş/cins	Apache II	Tamam	Steroid tedavisi	Üreyen mikroorganizmalar İnfeksiyon odağı	Kan	İnfeksiyon yeri	Sonuç
29	M.K.	48/E	4	Sepsis	Almadı	-	-	Yumuşak dokü	Yaşyor
30	İ.K.	79/E	21	Sepsis	Aldı	KNS	-	Üriner sistem	Yaşyor
31	A.S.	56/E	24	Sepsis	Almadı	E. coli	KNS	Yumuşak dokü	Öldü
32	C.B.	71/K	38	Septik şok	Almadı	-	-	Üriner sistem	Öldü
33	N.D.	83/E	7	Sepsis	Aldı	-	-	Üriner sistem	Yaşyor
34	S.A.	36/K	13	Ağır sepsis	Almadı	-	-	Solumun sistemi	Öldü
35	A.G.	26/E	13	Ağır sepsis	Aldı	-	S. pneumoniae	Solumun sistemi	Yaşyor
36	H.K.	26/E	20	Septik şok	Aldı	P. aeruginosa	S. aureus	Solumun sistemi	Öldü
37	R.A.	64/K	9	Sepsis	Almadı	-	-	Üriner sistem	Yaşyor
38	A.Ö.	59/E	11	Ağır sepsis	Almadı	S. aureus	S. aureus	Üriner sistem	Öldü
39	N.Ö.	47/E	13	Ağır sepsis	Almadı	-	-	Solumun sistemi	Yaşyor
40	Z.A.	41/K	15	Ağır sepsis	Aldı	-	S. aureus	Dolaşım sistemi (endokarditi)	Öldü

**Ek Tablo III. Hastaların bazal ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol ve kortizol cevabı değerleri.**

No	Yaş/cins	Protokol no	Bazal kortizol (µg/dL)		ACTH stimülasyonu sonrası kortizol (µg/dL)		Kortizol cevabı (µg/dL)
			0. dak.	14. gün	30. dak.	60. dak.	
1	36/K	931025	61.46	-	70.27	59.64	8.81
2	56/K	943895	86.90	-	79.44	107.95	21.05
3	63/E	932590	28.49	13.12	56.47	40.87	27.98
4	76/E	711814	108.17	9.15	77.56	100.27	-7.90
5	59/E	892076	15.01	13.47	18.74	22.56	7.55
6	52/K	867001	47,58	-	67.91	69.14	21.56
7	25/E	918911	21.48	-	34.54	32.34	13.06
8	27/K	892960	18.32	-	19.76	22.38	4.06
9	72/E	896054	24.68	-	46.74	34.34	22.06
10	41/E	925911	36.25	19.59	35.93	23.34	-0.32
11	72/E	867429	42.40	-	41.76	16.28	-0.64
12	35/K	878832	61.85	-	82.64	93.72	31.87
13	60/E	932475	47.47	11.70	87.00	112.41	64.94
14	74/K	854274	61.39	-	73.19	104.03	42.64
15	65/E	980656	34.22	7.84	67.84	67.78	33.62
16	72/K	315063	72.74	10.60	69.58	59.92	-3.16
17	62/E	900294	32.49	21.75	35.05	40.48	7.99
18	70/E	932341	21.03	-	21.33	28.85	7.82
19	71/E	942184	67.29	-	34.08	46.63	-20.66
20	80/K		104.42	-	133.14	142.55	38.13

**Ek Tablo III. Hastaların bazal ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol ve kortizol cevabı değerleri (devam).**

No	Yaş/cins	Protokol no	Bazal kortizol (µg/dL)		ACTH stimülasyonu sonrası kortizol (µg/dL)		Kortizol cevabı (µg/dL)
			0. dak.	14. gün	30. dak.	60. dak.	
21	50/K	927409	20.85	17.81	54.22	55.49	34.64
22	75/K	940833	20.67	17.12	39.43	48.17	27.50
23	67/K	938855	92.20	12.97	87.57	79.07	-57.55
24	32/K	926088	52.06	-	61.51	67.21	15.15
25	66/E	929582	40.66	-	74.61	80.05	39.39
26	70/E	883590	71.15	-	120.00	96.74	48.85
27	60/E		22.68	-	20.46	41.26	18.58
28	61/E	944461	30.99	-	49.92	69.02	38.03
29	48/E	965077	24.80	17.21	36.29	38.54	3.74
30	79/E		77.84	45.92	98.62	68.26	20.78
31	56/E	873068	98.75		72.64	59.25	-26.11
32	71/K	956205	87.86	-	105.44	146.09	58.23
33	83/E	976919	79.84	17.21	144.54	142.88	64.70
34	36/K	971375	111.03	-	141.63	143.42	32.39
35	26/E	976316	61.85	21.24	40.95	88.96	27.11
36	26/E	955205	34.87	-	99.92	85.68	65.05
37	64/K	980553	31.34	13.54	52.46	43.69	21.12
38	59/E	969092	14.87	-	16.45	18.89	4.02
39	47/E	908057	52.79	21.58	70.35	90.95	38.16