



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN SEPSİS HASTALARINDA  
İNFERİOR VENA KAVA KOLLAPSİBİLİTE İNDEKSİ,  
NONİNVAZİV PLETH VARIABILITY INDEX, LAKTAT, VENO-  
ARTERİAL KARBONDİOKSİT FARKI VE KAPİLLER DOLUM  
SÜRESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Necla Şeyma Ceviz**

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN SEPSİS HASTALARINDA  
İNFERİOR VENA KAVA KOLLAPSİBİLİTE İNDEKSİ,  
NONİNVAZİV PLETH VARIABILITY INDEX, LAKTAT, VENO-  
ARTERİAL KARBONDİOKSİT FARKI VE KAPİLLER DOLUM  
SÜRESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Necla Şeyma Ceviz**

TEZ DANIŞMANI

**DOÇ. Dr. Ayça Sultan Şahin**

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI

**Uz. Dr. Ebru Kaya**

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2023



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerimi bizlerden esirgemeyen, bizlere her konuda destek olmaya çalışan, bizlerin yetişmesi için emek veren Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği eğitim sorumlusu sayın Doç. Dr. Ayça Sultan Şahin hocama, Bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, beraber çalışma şansına eriştiğim için her zaman gurur duyacağım ve her zaman örnek alacağım sayın Uz. Dr. Ebru Kaya'ya Kendisiyle kısa süre çalışmış olsak da tecrübelerini ve bilgilerimi bizimle paylaşan, bizleri araştırmaya teşvik eden, bizlere abilik yapan sayın Doç. Dr. Bedih Balkan hocama,

Uzmanlık eğitimimize sağladığı katkıları için Doç. Dr. Gülseren Yılmaz hocama, Deneyimlerini, bilgilerimi benimle paylaşan değerli kıdemlilerime, bu zorlu süreçte beraber yürüdüğüm, ekip ruhu içinde çalıştığım, birçoğu benim ailem gibi olan asistan arkadaşlarıma,

Bugün geldiğim noktada çok büyük emekleri olan sevgili aileme,

Son olarak canımdan çok sevdiğim, biricik kızım Mavi'ye sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANIMI.....	3
2.2 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.3 SEPSİSİN ETİYOLOJİSİ.....	6
2.4 SEPSİSİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	7
2.5 SEPSİSTE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	9
2.6 SEPTİK ŞOKUN HEMODİNAMİK PROFİLİ.....	11
2.6.1 Hipovolemik Şok.....	11
2.6.2 Kardiyojenik Şok.....	12
2.6.3. Distribütif Şok.....	12
2.6.4. Mikrosirkülatuar ve Mitokondriyal Disfonksiyon.....	12
2.7 SEPSİS VE SEPTİK ŞOKUN YÖNETİMİ.....	13
2.7.1 Antibiyoterapi.....	14
2.7.2 Hemodinamik Destek Tedavisi.....	15

2.7.3 İlave Destek Tedaviler.....	17
2.7.3.1 Kan Ürünleri.....	17
2.7.3.2 Mekanik Ventilasyon.....	17
2.7.3.3 Diğer destek tedavileri.....	18
2.7.3.4 Yeni alternatif tedavi yöntemleri.....	18
2.8 SEPSİS VE LAKTAT.....	19
2.9 SEPSİS VE VENO-ARTERİYEL PCO <sub>2</sub> FARKI.....	20
2.10 SEPSİS VE KAPİLLER DOLUM SÜRESİ.....	21
2.11 SEPSİS VE İVC DİSTENSİBİLİTE İNDEKSİ (İVCDİ) VE İVC COLLAPSİBİLİTE İNDEKSİ (İVCCİ).....	21
2.12 SEPSİS VE PLETH VARIABİLİTY INDEX .....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 ΔPCO <sub>2</sub> VE ARTERİYEL LAKTAT DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ.....	26
3.2 İVCCİ ÖLÇÜMÜ.....	26
3.3 PVI ÖLÇÜMÜ.....	27
3.4 KAPİLLER DOLUM SÜRESİ ÖLÇÜMÜ.....	27
3.5 BİYOİSTATİSTİK.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR.....	38
8. ÖZGEÇMİŞ.....	44

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımlar

**Tablo 2.** SIRS kriterleri

**Tablo 3.** SOFA skorlaması

**Tablo 4.** Kültür pozitif hastada etkenler

**Tablo 5.** Araştırmaya katılanların klinik ve laboratuvar özellikleri

**Tablo 6.** Sağ kalan ve ex olanlar arasında Kapiller Dolum Süresi, İnférieur Vena Cava Kollapsibilite İndeksi, Non İnvaziv Pleth Variability İndeksi, Laktat ve Venö-Arteriyel Karbondioksit Farkı değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 7.** Kapiller dolum süresi, inferior vena cava kollapsibilite indeksi, non invaziv pleth variability indeksi, laktat ve venö-arteriyel karbondioksit farkı değerleri aralarındaki korelasyonun incelenmesi

## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1.** Spontan soluyan hastada İVC M-Mode görüntüsü (İVCCİ % 33,33)



## KISALTMALAR DİZİNİ

ACCP/SCCM: Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Kritik Bakım Tıbbı Derneği

ADH: Anti diüretik hormon

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu

CO<sub>2</sub>: Karbondioksit

CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

CRP: C-reaktif protein

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin ven trombozu

ECHO: Ekokardiyografi

EHYT: Erken hedefe yönelik tedavi

FiO<sub>2</sub>: Fraksiyone oksijen

GKS: Glasgow koma skoru

GM-CSF: Granulosit-monosit-koloni-stimulan faktör

HB: Hemoglobin

HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat

HES: Hidroksietil nişasta

HIV: Human immunodeficiency virus

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

İV: İntravenöz

İVC: İnferior vena cava

İVCCI: İnferior vena cava kollapsibilite indeksi

İVCDİ: İnferior vena cava distensibilite indeksi

KDS: Kapiller dolum süresi

LT: Lökotrien

MDR: Multi drug rezistans, çoklu ilaç direnci  
MODS: Multiorgan Dysfunction Syndrom  
MRSA: Metisilin dirençli stafilakokkus aureus  
MV: Mekanik ventilasyon  
NO: Nitrik oksit  
NSAİD: Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar  
OAB: Ortalama Arter Basıncı  
PAF: Trombosit aktive edeci faktör  
PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı  
PBKT: Pasif bacak kaldırma testi  
PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı  
PGI: Prostatiklin  
PI: Perfüzyon indeksi  
PLT: Trombosit  
PPV: Nabız basıncı varyasyonu  
PVI: Pleth Variability İndeks  
SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome  
SKB: Sistolik kan basıncı  
SOFA: Sepsis-Related [Sequential] Organ Failure Assessment  
SS: Solunum sayısı  
SV: Atım hacmi  
SVB: Santral venöz basınç  
SVV: Atım hacmi varyasyonu  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa  
TSST: Toksik sok sendromu toksini  
WBC: Lökosit  
 $\Delta$ pCO<sub>2</sub>: Veno-arteriyel pCO<sub>2</sub> farkı

## ÖZET

**Amaç:** Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda mortalitenin ek sık nedenleri arasında sepsis ve septik şok yer almaktadır. Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde yatan septik şoklu hastalarda hipovoleminin saptanması ve erken tedavi edilmesi amacıyla inferior vena cava kollapsibilite indeksi, Pleth Variability Index, laktat, veno-arteriyel karbondioksit farkı ve kapiller dolum süresi parametrelerinin korelasyonunu saptamayı, bu parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi ve bu parametrelerin mortalite üzerindeki etkisini tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif kohort bir çalışmadır. Çalışmamız yoğun bakım ünitesinde septik şok gelişen 40 hastanın dosya kayıtları incelenerek yapıldı. Hastaların septik şok tanısı aldıkları anda değerlendirilen inferior vena cava kollapsibilite indeksi, pleth variability index, laktat, veno-arteriyel karbondioksit farkı ve kapiller dolum süresi parametreleri incelendi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 for Windows kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastaların laktat düzeyleri ile veno-arteriyel karbondioksit farkı, pleth variability index ve kapiller dolum süresi değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık (sırasıyla  $p=0,011$   $p=0,010$   $p=0,001$ ). Veno-arteriyel karbondioksit farkı ile kapiller dolum süresi, laktat, inferior vena cava kollapsibilite indeksi ve pleth variability index değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık (sırasıyla  $p=0,011$   $p=0,011$   $p=0,001$   $p=0,001$ ). İnfierior vena cava kollapsibilite indeksi ile kapiller dolum süresi ve pleth variability index değerleri arasında pozitif yönde yüksek derecede, inferior vena cava kollapsibilite indeksi ile veno-arteriyel karbondioksit farkı arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık (sırasıyla  $p=0,001$   $p=0,001$   $p=0,001$ ) Pleth variability index ile kapiller dolum süresi ve inferior vena cava kollapsibilite indeksi arasında pozitif yönde yüksek derecede, pleth variability index ile laktat ve veno-arteriyel karbondioksit farkı arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık (sırasıyla  $p=0,001$   $p=0,001$   $p=0,010$   $p=0,001$ ). Kapiller dolum süresi ile veno-arteriyel karbondioksit farkı ve laktat arasında pozitif yönde orta derecede, inferior vena cava kollapsibilite indeksi ve pleth variability index

arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptadık (sırasıyla  $p=0,011$   $p=0,001$   $p=0,001$   $p=0,001$ ).

**Sonuç:** İnférieur vena cava kollapsibilite indeksi, pleth variability index ve kapiller dolun süresi kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan yöntemler olması ve aynı zamanda laktat ve veno-arteriyel karbondioksit farkı ile aralarında korelasyon olması nedeniyle sepsis ve septik şoklu hastalarda sıvı resüsitasyonuna eşlik etmesi açısından kullanılabilir parametrelerdir.

**Anahtar kelimeler:** Sepsis, septik şok, inferior vena cava kollapsibilite indeksi, pleth variability index, laktat, veno-arteriyel karbondioksit farkı, kapiller dolun süresi



## ABSTRACT

**Objective:** The most frequent causes of mortality in patients being monitored in the intensive care unit (ICU) are sepsis and septic shock. In this study, our aim was to determine the correlation between parameters such as inferior vena cava collapsibility index, Pleth Variability Index, lactate, veno-arterial carbon dioxide difference, and capillary refill time in patients with septic shock admitted to the ICU to identify hypovolemia and initiate early treatment. We also aimed to evaluate the usability of these parameters and determine their impact on mortality.

**Materials and Methods:** This study is a retrospective cohort study. 40 patients who experienced septic shock in the intensive care unit had their medical records reviewed in the scope of this study. The variables, including inferior vena cava collapsibility index, Pleth Variability Index, lactate, veno-arterial carbon dioxide difference, and capillary refill time, were measured at the time of septic shock diagnosis. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 for Windows.

**Results:** We found a moderate positive correlation between lactate levels and veno-arterial carbon dioxide difference, Pleth Variability Index, and capillary refill time in our study ( $p=0.011$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.001$ , respectively). Veno-arterial carbon dioxide difference showed a moderate positive correlation with capillary refill time, lactate, inferior vena cava collapsibility index, and Pleth Variability Index ( $p=0.011$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively). We observed a high positive correlation between inferior vena cava collapsibility index and capillary refill time and Pleth Variability Index, and a moderate positive correlation between inferior vena cava collapsibility index and veno-arterial carbon dioxide difference ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively). Pleth Variability Index showed a high positive correlation with capillary refill time and inferior vena cava collapsibility index, and a moderate positive correlation with lactate and veno-arterial carbon dioxide difference ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.001$ , respectively). Capillary refill time showed a moderate positive correlation with veno-arterial carbon dioxide difference and lactate, and a high positive correlation with inferior vena cava collapsibility index and Pleth Variability Index ( $p=0.011$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively).

**Conclusion:** Inferior vena cava collapsibility index, pleth variability index and capillary refill time are parameters that can be used to accompany fluid resuscitation in patients with sepsis and septic shock, since they are easily applicable and non-invasive methods and also correlate with lactate and veno-arterial carbon dioxide difference.

**Keywords:** Sepsis, septic shock, inferior vena cava collapsibility index, Pleth Variability Index, lactate, veno-arterial carbon dioxide difference, capillary refill time



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda mortalitenin ek sık nedenleri arasında sepsis ve septik şok yer almaktadır (1). Enfeksiyona bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alması nedeniyle sepsisin klinisyen tarafından erken tanınması ve ilk saatlerde uygun yönetimin sağlanması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında sepsisi küresel bir sağlık önceliği olarak tanımlamıştır.

Sağlıkta gelişen teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere rağmen yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve septik şok halen yüksek mortaliteye sahiptir. Bu nedenle 2021 yılında yayımlanan sepsis kılavuzunda da belirtildiği üzere sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlardır ve sıvı resüsitasyonun ilk saatlerde başlatılması gerekmektedir (2).

Sepsis yönetiminde kaynak kontrolü ve uygun antimikrobiyal tedaviyle birlikte öncelikle hipotansiyonun ve sonrasında doku perfüzyonunun düzeltilmesi amacıyla sıvı resüsitasyonu ve hasta septik şokta ise vazopressör tedavinin yapılması gerekir (3). Tek başına statik parametrelerin yerine beraberinde dinamik parametrelerin de kullanılması sıvı resüsitasyonunun yönetimine rehberlik eder.

Septik şoklu hastalarda bozulmuş doku perfüzyonun takibinde ve sıvı resüsitasyonunun yönetiminde laktat düzeyi, veno-arteriyel pCO<sub>2</sub> farkı ( $\Delta$ pCO<sub>2</sub>) gibi biyokimyasal belirteçler kullanılabilir (4,5).

Kapiller dolum süresinin (KDS) 2021 yılında yayımlanan sepsis kılavuzunda akut sıvı resüsitasyonu yönetiminde kullanılabileceği belirtilmiştir (2).

Doku perfüzyonunu düzeltmek amacıyla sıvı tedavisi uygulanması planlanan hastalarda, tedavi yönetiminin belirlenmesinde kardiyak ön yükün tahmini anahtar rol oynar. Kardiyak ön yük tahmininde dinamik bir parametre olan inferior vena cava kollapsibilite indeksinin (İVCCI) ekokardiyografik olarak ölçülmesinden yararlanılabilir (6).

İntravasküler volüm ve kardiyak ön yükün belirlenmesinde kullanılan diğer bir dinamik parametre ise Pleth Variability İndeks (PVI) tir. İnvaziv olmayan bu ölçüm

yönteminde kızılötesi ışık ile pulse oksimetre dalga formundaki değişiklikler hesaplanır (7).

Bu çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde yatan septik şoklu hastalarda hipovoleminin saptanması ve erken tedavi edilmesi amacıyla İVCCİ, non invaziv PVI, laktat,  $\Delta pCO_2$  ve kapiller dolun zamanı parametrelerinin korelasyonunu saptamayı, bu parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi ve bu parametrelerin mortalite üzerindeki etkisini tespit etmeyi amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANIMI

Sepsis, çürümek anlamındaki ‘sepo’ kelimesinden gelmektedir ve ilk olarak antik yunanda ortaya çıkmış bir kavramdır. MÖ 400 yıllarında filozof hekim Hipokrat, yazılarında sepsisten çürümüş dokuların oluşturduğu kötü ortam olarak bahsetmektedir (8).

1980’li yıllarda sepsis tanımıyla ilgili belirli bir konsensus sağlanamamıştı. 1991’de Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Kritik Bakım Tıbbı Derneği (ACCP/SCCM) Konsensüs Konferansında sepsis ve sepsisle ilgili diğer durumların tanımlamaları yapılmıştır (9). Bu tanımlamalar sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MODS) dir.

**Tablo 1.** 1991 ACCP/SCCM Konsensüs Konferans Tanımlar

<b>Enfeksiyon:</b> Konakta inflamatuar cevap şartı olmaksızın steril konak dokularında mikroorganizmaların bulunmasıdır. Semptomatik, asemptomatik veya subklinik olabilir.
<b>Bakteriyemi:</b> Konağın dolaşımında canlı bakterilerin bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile tanı konur.
<b>Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS):</b> SIRS tanısı aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının pozitifliği halinde konulabilir: <ul style="list-style-type: none"><li>•Vücut ısısının &gt;38 °C veya &lt;36 °C olması</li><li>•Kalp atım hızının &gt;90 atım/dk olması</li><li>•Solunum hızının &gt;20/dk veya PaCO<sub>2</sub> &lt;32 mmHg olması</li><li>•Lökosit sayısının &gt;12 000/mm<sup>3</sup> veya &lt;4 000/mm<sup>3</sup> olması veya periferik yaymada % 10’un üzerinde band formunun bulunması</li></ul>
<b>Sepsis:</b> Enfeksiyon varlığı ve SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
<b>Ağır Sepsis:</b> Sepsise eşlik eden hipotansiyon, hipoperfüzyon veya organ fonksiyon bozukluğunun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon veya perfüzyon bozukluğunda oligüri, laktik asidoz veya mental durumda değişiklikler bulunabilir.
<b>Sepsise Bağlı Hipotansiyon:</b> Sistolik kan basıncı 90 mmHg’nin altında olması veya başka bir sebep olmaksızın sistolik kan basıncındaki düşüşün 40 mmHg’dan fazla olması durumudur.
<b>Septik Şok:</b> Yeterli sıvı replasmanına rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (oligüri, laktik asidoz, akut mental değişiklik gibi) olması durumudur.

Sepsisin tanımı ‘enfeksiyona karşı konağın gösterdiği kontrolsüz sistemik enflamatuvar yanıt’ olarak yapılmıştır. SIRS tanısının aşağıdaki tabloda yer alan kriterlerden iki veya daha fazlasının mevcut olması halinde koyulabileceği belirtilmiştir.

**Tablo 2. SIRS kriterleri**

1. Ateş $\geq 38$ °C veya $\leq 36$ °C olması
2. Kalp hızı $>90$ atım/dk olması
3. Solunum hızı $>20$ /dk veya $PCO_2 < 32$ torr olması
4. Lökosit sayısı $\geq 12.000/mm^3$ veya $\leq 4.000/mm^3$ veya
5. Lökosit sayısı normal olmasına karşın immatür band formların $>10\%$ olması.

Akut organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis, şiddetli sepsis olarak tanımlanmıştır.

Septik şok tanımı yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulguları ve/veya organ disfonksiyonu ile karakterize, sepsisten daha yüksek mortaliteye sahip bir durum olarak yapılmıştır. Son olarak birden fazla organda akut veya subakut işlev bozukluğunun gelişmesi ile karakterize durum çoklu organ yetmezliği sendromu olarak tanımlanmıştır.

2001 yılında sepsisi daha iyi tanımlamak amacı ile organ hasarı için eşik değerler belirlenerek sepsis 2 tanımı oluşturuldu (10). 2016 yılında sepsis tanımı ‘enfeksiyona uygunsuz konakçı yanıtı sonucu gelişen, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu’ olarak son halini aldı (11). Sepsis 3 tanımında SIRS tanımı sepsis tanımından çıkarıldı.

Sepsis tanımları tanı koydurucu spesifik parametreleri içermemektedir. En son sepsis tanımında geçen organ disfonksiyonu, ‘Sepsis-Related [Sequential] Organ Failure Assessment’ (SOFA) skorunda 2 veya daha yüksek artış olarak tanımlanır. SOFA skoru solunum, kardiyovasküler, hepatik, pıhtılaşma ve nörolojik bileşenleri içermektedir (12). Bu noktada dikkat edilmesi gereken husus SOFA skorunun sepsis için tanı koydurucu olmamasıdır (11).

**Tablo 3.** SOFA skorlaması

	1	2	3	4
<b>Solunum</b>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
<b>Kardiyovasküler</b>				
Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve dobutamin**	Dopamin>5 ya da adrenalin≤0.1 ya da noradrenalin≤0.1 **	Dopamin≥15 ya da adrenalin>0.1 ya da noradrenalin>0 .1**
<b>Karaciğer</b>				
Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
<b>Koagülasyon</b>				
Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>Böbrek</b>				
Kreatin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi≤500 mL/gün	>5 Debi≤200 mL/gün
<b>Nörolojik</b>				
GKS	13-14	10-12	6-9	<6

\*Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

\*\* En az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı.

MV: Mekanik ventilasyon, OAB:Ortalama Arter Basıncı, GKS:Glasgow koma skoru

Distribütif şok tipi olan septik şok klinik olarak yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör desteğine ihtiyaç duyan ve serum laktat düzeyi 2 mmol/litrenin üzerinde olan sepsis hastalarını tanımlar (11). Bu kriterlerin varlığında septik şokun hastane mortalitesi %40' ın üzerindedir.

Sepsiste tedavi sonuçlarını geliştirmek, sepsiste farkındalığı arttırmak ve mortalite oranlarında düşüş amaçlanarak “Sepsiste Sağkalım Kampanyası” adı altında tedavi kılavuzları yayımlanmıştır. Bu kılavuzlardan ilki 2004'te yayımlanmış ve 2008, 2012, 2016 ve 2021'de revize edilmiştir (1,2,13,14,15).

## 2.2 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsis insidansı her geçen gün artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1979 yılında 100.000'de 82.7 olan sepsis insidansı 2000 yılında 100.000'de 240,4

olarak artış göstermiştir (16). 2015'te ise yapılan çok merkezli bir çalışmada bu insidans 100.000'de 535 vaka olarak tespit edilmiştir (17).

Dünya genelinde artan sepsis insidansı artan ileri yaşlı insan sayısı, immunsupresyon ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalara bağlanmaktadır (16).

Sepsis ve septik şok için başlıca risk faktörleri yoğun bakım yatışı, bakteriyemi, ileri yaş ( $\geq 65$ ), immunsupresyon, diyabet, obezite, toplum kaynaklı pnömoni, daha önceki hastane yatışları ve 90 gün içerisinde antibiyoterapi öyküsü, genetik faktörler, majör travma ve yanıklar olarak sıralanabilir (18).

Yaş ve yetmezliğe giren organ sayısı mortalite ile doğru orantılıdır. Ciddi mortalite ve morbiditenin yanı sıra sepsisin yüksek ekonomik kayıplara da neden olduğu bilinmektedir (16).

### **2.3 SEPSİSİN ETİYOLOJİSİ**

1980'li yıllardan önce gram negatif bakteriler en sık etken olarak görülmesine rağmen son yıllarda gram pozitif bakteriler daha baskın hale gelmiştir (16). Buna neden olarak hastane kökenli enfeksiyonların ve invaziv girişimlerin artması gösterilebilir.

Ayrıca 1990'lı yıllardan sonra fungal patojenlerin yol açtığı sepsis insidansında da artış görülmüştür. Tüm bunlara karşın sepsis vakalarının yarısında etken mikroorganizma tanımlanamamaktadır (19).

Sırası ile enfeksiyon etkenleri *Staphylococcus aureus* (%20.5), *Pseudomonas* türleri (%19.9), *Enterobacteriaceae* (sıklıkla *E. coli*, %16.0) ve mantarlar (%19) dır. En sık görülen gram negatif mikroorganizmalar *Psödomonas* türleri ve *E. Coli*, en sık görülen gram pozitif mikroorganizma ise *S.aureustur*. *Acinetobacter*, *Enterococcus*, ve *Pseudomonas* türleri hastane mortalitesi ile en çok ilişkilendirilen mikroorganizmalardır (20).

Gram negatif bakteriyemiye bağlı mortalitenin, gram pozitive kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (21).

Sepsis hastalarının üçte birinde kan kültürleri pozitif iken üçte birinde ise tüm bölgelerdeki kültürlerde negatiflik saptanmıştır (22).

Solunum yolu enfeksiyonları, en sık enfeksiyon kaynağı olarak gösterilmiştir (23). Pnömoni, tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturur. Pnömoniyi karın içi enfeksiyonlar ve üriner enfeksiyonlar takip eder.

**Tablo 4.** Kültür pozitif hastada etkenler

<b>Konağın durumu</b>	<b>Muhtemel patojen</b>
Cilt bütünlüğünün bozulması	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis
Anormal üriner sistem	Escherichia coli, Enterobacteriaceae
Alkolizm	Klebsiella spp., S. Pneumoniae
Siroz	Gram-negatif basiller, Vibrio, Yersinia, Salmonella türleri
Aspleni	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis
Diabetes mellitus	E. coli, Pseudomonas türleri, mukormikoz
Hipogamaglobülinemi	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, E.coli
Yanık	S. aureus, P. aeruginosa, nozokomiyal gram negatif basiller
Kistik fibroz	Çok ilaca dirençli Pseudomonas ve Burkholderia türleri
AIDS	Pneumocystis carinii, Pseudomonas spp, Mycobacterium aivum intracellulare
Solid organ alıcısı	Gram-negatif bakteriler, cytomegalovirus
Damar içi katater	S. aureus, koagülaz-negatif Stafilokoklar
Kronik steroid kullanımı	S. pneumoniae, H. İnfluenzae
Yaşlılar	S. pneumoniae, H. influenzae, S.aureus, Enterobacteriaceae, L.monocytogenes
Postoperatif hastalar	S. aureus, Enterobacteriaceae, nozokomiyal gram negatif basiller

## 2.4 SEPSİSİN PATOFİZYOLOJİSİ

Sepsis tanı ve tedavisinin daha hızlı ve sağlıklı yönetilmesi açısından fizyopatolojisinin anlaşılması oldukça önemlidir. Mikroorganizmanın konağa

yerleşmesi ve konağın bu duruma verdiği yanıt ile hastalık süreci başlar. Konağın savunma mekanizması ve mikroorganizmanın virülansı hastalığın seyrini belirler.

Konak savunma mekanizmasını deri ve mukoza, fagositik hücreler, kompleman sistemi, immünglobülinler ve T lenfositler oluşturur. İleri yaş, siroz, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, granülositopeni, geniş travma ve yanıklar, immünespresif tedavi, yoğun bakım ve hastanede yatış, damar içi kataterler, büyük cerrahi operasyonlar, parenteral mayi, kan ve kan ürünlerinin replasmanı konak savunma mekanizmasını bozan faktörlerdir.

İnflamasyon sürecinin başlamasında mikroorganizmalara ait farklı antijenik yapı ve toksinler sorumlu tutulmaktadır. Gram negatif bakterilerde bulunan endotoksin bu konuda üzerinde en çok durulan toksindir. Endotoksinin toksisiteden sorumlu kısmı lipopolisakkarit yapıdaki Lipit A bölümüdür. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan teikoik asit gibi yapısal komponentleri, ekzotoksinler ve kapsül antijenleri (S.pyogenes'in pirojenik toksinleri, S. aureus'un toksik sok sendromu toksinleri [TSST], P. aeruginosa'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarındaki antijenik yapılar, paraziter ve viral antijenler de inflamasyona neden olan faktörlerdir (24).

Bu antijen ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücreleri uyarır. Bunun sonucunda tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1, 2, 6 ve 8 (IL 1, IL 2, IL 6 ve IL 8) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi güçlü mediyatörler ve ayrıca araşidonik asit metabolizmasından prostaglandinler, tromboksan A2 ve lökotrienler (LT) açığa çıkar (25,26). Araşidonik asit metabolitleri ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumuna neden olmaktadır. IL-1 ve IL-6; T hücrelerini aktive eder, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktör (GM-CSF) ve gama-interferonun salgılanmasına yol açarlar (27). Koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi bu esnada aktive olur. C3a ve C5a'nın açığa çıkması mast hücrelerinin ve bazofillerin uyarılmasına ve histamin gibi çoğunluğu hipotansiyona yol açan vazoaktif mediyatörlerin salınmasına neden olur (27).

Normalde salgılanan mediyatörler ve sitokin cevabı belli bir düzen içinde çalışır. Sepsiste bu düzenin bozulmasıyla klinik tablo ortaya çıkar.

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve mediyatörlerin büyük çoğunluğu damar endoteli üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesinin artmasına neden olur. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarına yol açmaktadır. Endotel hasarının sonucunda kapiller permeabilitede artış, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi ve dolaşımdaki kan volümünün azalması gözlenir (28). Endotel hasarı olduğu anatomik bölgede organ perfüzyonun bozulmasına ve organ yetersizliğine neden olur. Akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp sepsiste en sık yetmezlik görülen organlardır.

Sepsiste koagülasyon kaskatının etkilenmesi koagülasyon bozukluklarının görülmesine neden olur. Sepsis hastalarının yaklaşık %30-50'sinde Dissemine İnvasküler Koagülasyon (DİK) gibi ciddi koagülasyon bozuklukları görülebilmektedir (29).

Koagülasyon kaskatının aktive olması protrombinden trombin oluşumu ve fibrinojenin fibrine dönüşümünde artışa neden olur. Aynı zamanda fibrinolitik mekanizmalarda da bozukluk söz konusudur. Artan fibrin üretimi ve azalan fibrin yıkımı sonucu dolaşımda mikrotrombüsler oluşur ve azalan dolaşım sonucunda organ disfonksiyonu tetiklenir (30). Fibrinolitik aktivitenin artması sonucunda ise klinikte deri ve mukoza kanamaları gözlenir. Bu durum sepsiste kötü prognostik faktörlerden biridir.

## **2.5 SEPSİSTE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

Sepsis yaygın bir spektrumda klinik özelliklere sahiptir ve görülen semptom ve bulgular sepsise spesifik değildir. Enfeksiyon odağına ve kişisel faktörlere bağlı olarak semptom ve bulgular değişiklik göstermektedir. Sıklıkla görülen semptom ve bulgular şunlardır:

- Arteriyel hipotansiyon: Sistolik kan basıncının (SKB)<90 mmHg, ortalama arteriyel basınç (OAB)<70 mmHg, SKB'de >40 mmHg düşüş olması veya yaş için normalin 2 standart sapma altında olması arteriyel hipotansiyon olarak adlandırılır. Sepsiste inflamasyon sırasında vazoaaktif mediyatörlerin açığa çıkması ve endotel hücrelerinden NO ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) salgılanması

vazodilatasyona sebep olmaktadır. Ayrıca azalmış antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu da vazodilatasyonun sebat etmesine neden olur. Hipotansiyon sepsiste görülen dolaşım bozukluğunun ve doku hasarının en iyi göstergesidir.

- Ateş: Vücut sıcaklığının 38.3 °C'nin üzerinde veya 36 °C'nin altında olması
- Taşikardi: Kalp hızının >100 atım/dakika veya yaş için normal değer 2 standart sapma üstünde olması
- Takipne: Solunum sayısının (SS) >20 /dakika olması
- Uç organlarda hipoperfüzyon bulguları: Sepsisin erken döneminde nemli ılık bir deri görülebilmektedir ancak septik şoka doğru ilerledikçe kan akımının iç organlara yönlendirilmesi nedeniyle azalmış deri kan akımına bağlı olarak cilt daha soğuk hal alır. Kapiller dolum zamanının azalması ve siyanoz görülebilmektedir.

Hipoperfüzyonun diğer bulguları arasında mental durum değişikliği, ajitasyon ve huzursuzluk, oligüri veya anüri, ileus veya azalmış bağırsak sesleri sayılabilir.

Sepsiste bu bulgular hastanın ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlara göre değişebilmektedir (15).

Sepsisin laboratuvar bulguları semptomları gibi nonspesifiktir. Laboratuvar bulguları altta yatan nedene, hipoperfüzyona veya organ disfonksiyonuna göre değişiklik gösterebilir. Sepsiste görülen laboratuvar bulguları şunlardır (31):

- Lökositoz (beyaz küre sayısı >12.000/mm<sup>3</sup>) veya lökopeni (beyaz küre sayısı <4000/mm<sup>3</sup>)
- Normal beyaz küre sayısına rağmen >%10 olgunlaşmamış hücre
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (>140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
- Plazma C-reaktif proteinin (CRP) normal değerden 2 std. sapma daha yüksek olması
- Arteriyel hipoksemi, parsiyel oksijen basıncı/fraksiyone oksijen <300 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300)

- Akut oligüri (En az iki saat sıvı resüsitasyonuna rağmen idrar çıkışı <0.5 mL/kg/sa)
- Kreatin artışı (>0.5 mg/dL veya 44.2 micromol/L)
- Koagülasyon anormallikleri (INR>1.5 veya aPTT>60 saniye)
- Trombositopeni (platelet sayısı<100000/mm<sup>3</sup>)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin>4 mg/dL veya 70 micromol/L)
- Adrenal yetmezlik
- Hiperlaktatemi (laboratuvar normal değerinin üstü)
- Plazma prokalsitonin değerinin normal değerinden 2 standart sapma yüksek olması

## 2.6 SEPTİK ŞOKUN HEMODİNAMİK PROFİLİ

Aynı anda birden çok mekanizmanın bir arada meydana gelmesi septik şoku diğer dolaşım şoku türlerinden ayırır. Septik şok diğer şok türlerinden daha karmaşık bir hemodinamik profile sahiptir (32).

Septik şok genellikle 3 tip şokun özelliğine sahiptir. Bunlar; hipovolemik şok, kardiyojenik şok ve dağılım şokudur (33).

### 2.6.1 Hipovolemik Şok

Sepsiste şiddetli sistemik kapiller kaçak ve artmış venöz göllenmeye bağlı zayıf kalp dolumu mevcuttur. Proinflamatuvar mediyatörlerin salınmasına bağlı sistemik mikrovasküler yapıda endotelial hücre yüzeyinin bütünlüğü hasar görür. Bu durumda şiddetli kapiller sıvı kaçıışı meydana gelir. Ayrıca vazodilatasyona bağlı venöz dönüş de etkilenir. Bunlar septik şoklu hastada hipovoleminin ana faktörleridir.

Septik şoktaki bir hastada azalmış kardiyak ön yük tedavinin başlangıç aşamasında sıklıkla gözlenir. Agresif sıvı resüsitasyonu uygulanması, septik şokun hemodinamik profilini modüle eder. Hastanın yüksek kardiyak outputa ulaşmasını sağlar (32). Hastalar sıvı resüsitasyonuna başlandığında düşük ön yük ve miyokardiyal depresyona bağlı düşük kardiyak outputa sahiptir. Septik şok tedavisi sırasında kapiller

sızıntı devam eder. Bu durum yeterli kardiyak dolun sağlandıktan sonra bile hipovoleminin devam etmesine neden olabilir.

### **2.6.2 Kardiyojenik Şok**

Septik şokta düşük ejeksiyon fraksiyonunu ve biventriküler fonksiyon depresyonu görülmektedir. Bunun sonucunda kompanse edici bir mekanizma olarak ventriküler dilatasyon olur. Ayrıca diyastol sonu hacmini artırarak atım volümünün korunması sağlanır. Yeterli sıvı resüsitasyonu sağlandığında biventriküler dilatasyon, taşikardi ve arteriolar dilatasyon sayesinde septik şoklu hastada yüksek kardiyak output elde edilebilir (34). TNF- $\alpha$ , IL-1 ve NO miyokardiyal depresyona neden olan en önemli inflamatuvar mediatörlerdir (35). Septik şoklu hastalarda sistolik disfonksiyon ekokardiyografik olarak kanıtlanabilir (36). Agresif sıvı resüsitasyonu uygun kardiyak output elde etmek için hastaların çoğunda yeterli olmaktadır.

### **2.6.3. Distribütif Şok**

Septik şokta kardiyak output normal olsa dahi doku hipoperfüzyonunun bozulmasına bağlı dokulara kan akışında anormallik görülür ve buna dağıtım şoku denir (34). Septik şoklu hastalarda kan dağılımı kan akışının hayati organlara (ör., beyin ve miyokardiyum) yönlendirilmesi nedeniyle heterojenite gösterir. Kan akışının hayati organlara yönlendirilmesi kanı splanknik dolaşımdan uzaklaştırır ve gastrointestinal sistem ilk olarak doku hipoperfüzyonuna maruz kalan sistemdir. Bu da gastrointestinal sistemdeki iskemik hasara yol açar.

### **2.6.4. Mikrosirkülatuar ve Mitokondriyal Disfonksiyon**

Mikrosirkülatuar disfonksiyon, septik şokun patogeneğinde önemli bir yere sahiptir (37). Mikrosirkülasyon kanın dokulara geçişini düzenler. Sepsiste mikrosirkülasyon bozukluğu, akut multiorgan disfonksiyonu ve ölüm ile ilişkilidir. Sepsiste mikrosirkülatuar disfonksiyon düşük arter basıncı ve düşük kardiyak outputtan ziyade mikro dolaşımdaki intrinsik olayların sonucudur.

Endotelial hücre hasarı, mikrovasküler geçirgenliği arttırmasıyla sepsiste organ disfonksiyonunun gelişimine önemli bir patojenik katkı sağlar. Lökositlerin özellikle postkapiller venülde endotelial yüzeye adezyonu kan akışının

engellenmesine yol açar. Endotel hasarına bağlı ayrıca koagülasyon kaskat aktivasyonu, fibrin birikimi ve tromboz oluşumu görülür. Tüm bu mekanizmalar da mikrosirkülatur

Oksijenin hücresel düzeyde kullanımı septik şokta belirgin şekilde bozulur. Bu bozulmaya bağlı biyoenerji yetersizliğinin ortaya çıkması “sitopatik hipoksi” olarak adlandırılır. Hücresel oksijen sunumu ve oksijen kullanımındaki bozulma akut organ yetersizliği olarak karşımıza çıkar. Akut organ yetersizliği klinik olarak miks (veya santral) venöz oksijen saturasyonunda belirgin yüksek değerlerle kendini gösterir. Bu venöz hiperoksi popülasyonda son derece yüksek bir ölüm riski taşımaktadır.

## **2.7 SEPSİS VE SEPTİK ŞOKUN YÖNETİMİ**

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu gelişir. Hayatı tehdit eden organ disfonksiyonlarına yol açar. Sepsis ve septik şok, her yıl dünyada milyonlarca insanı etkilemekle birlikte yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Sepsisin gelişiminden sonraki ilk saatlerde erken teşhisi ve uygun yönetimi gerekmektedir (2). 2021 yılında yayımlanan sepsiste sağkalım kampanyası ile sepsiste sağ kalımı ve farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır.

Etkili tedavide uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlaması, sıvı resüsitasyonu yoluyla doku perfüzyonunun bir an önce sağlanması, resüsitasyonun yeterliliğinin ve organ disfonksiyonunun çözülmesinin değerlendirilmesi ile yönlendirilen ileri müdahaleler başlangıç sepsis yönetiminin bir parçası olmalıdır.

Doku oksijenizasyonunda ve perfüzyonunda yeterlilik sağlanamayan septik şoklu hastalarda, kardiyak debiyi uygun düzeye getirmek amacıyla erken zamanda sıvı resüsitasyonun yapılması önem taşımaktadır. Akut organ disfonksiyonu ve / veya azalmış kan basıncı ve artmış serum laktatı sepsis kaynaklı hipoperfüzyonun göstergeleridir.

Multipl organ disfonksiyonuna gidişi engellemek amacıyla bu hastalarda perfüzyon bozukluğu hızlı bir şekilde düzeltilmelidir. Ağır sepsis hastaları için hazırlanan tedavi modalitelerinin ortak amaçlarından biri doku perfüzyon bozukluğunu önlemektir.

Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) başlığı altında sıvı resüsitasyonunun erken başlanması ve antibiyotik tedavisiyle birlikte verilmesi durumunda hasta

mortalitesi önemli ölçüde azaltılmaktadır. Sepsis veya septik şoklu hastaların yoğun bakım ünitesine 6 saat içinde kabul edilmesi önerilmektedir (2).

### **2.7.1 Antibiyoterapi**

Sepsiste uygun ve erken antibiyoterapinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (38).

Sepsis veya septik şok olduğu düşünülen hastalarda antimikrobiyallerin hastaneye başvurudan itibaren bir saat içerisinde verilmesi önerilir. Şok olmayan ancak sepsis olma ihtimali olan hastalarda enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan diğer akut hastalık durumlarının hızlıca değerlendirilmesi önerilir. Hastanın öyküsü ve klinik muayenesi, enfeksiyöz nedenlere yönelik klinik testleri içeren bu değerlendirmeden sonra sepsis olasılığı yüksek olan hastalarda ilk üç saat içinde antimikrobiyallerin uygulanması önerilir. Enfeksiyon olasılığı düşük olan ve şokta olmayan hastalarda ise hastayı yakından izlemeye devam ederek antimikrobiyal tedavi ertelenebilir. En son yayımlanan 2021 yılındaki sepsis kılavuzunda, sepsis veya septik şoklu hastalarda antimikrobiyal başlama kararı için tek başına klinik değerlendirme yerine, klinik değerlendirme ile prokalsitonin düzeyinin birlikte kullanılması önerilmemektedir (2).

Şiddetli sepsis ve septik şokta ilk etapta antimikrobiyal tedavi muhtemel tüm etkenlere etkili, geniş spektrumlu ajanlar kullanılmalıdır. Eksik ve yetersiz tedavi morbidite ve mortaliteyi artırır (39,40). Metisilin dirençli stafilokokkus aureus (MRSA) ihtimali yüksek olan hastalarda MRSA'yı kapsayan antimikrobiyaller seçilmelidir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) organizmalar için yüksek risk taşıyan sepsis veya septik şoklu hastalarda, ampirik tedavi için bir gram-negatif antimikrobiyal yerine gram-negatif etkinliği olan iki antimikrobiyal kullanılması önerilmektedir.

Fungal enfeksiyon için risk faktörlerine sahip olan hastalarda ampirik antifungal ajan kullanılması önerilmektedir (2). Fungal enfeksiyon için risk faktörleri etkene göre değişiklik göstermektedir. Kandida sepsisi için risk faktörleri; immunsupresyon, ciddi hastalık varlığı, uzamış yoğun bakım yatışı, santral venöz kateter ya da damar içi materyal varlığı, total parenteral beslenme, gastrointestinal sistem perforasyonları ya da anastomoz kaçakları, acil gastrointestinal ya da hepatobilier cerrahi, akut böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz, ciddi termal yanıklar

olarak sıralanabilir. Endemik küfler için risk faktörleri (Kriptokoklar, Histoplazma, Blastomikoz, Kokkidioidomikoz) ise human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu, yüksek doz kortikosteroid tedavi, hematopoetik kök hücre nakli, biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar, diabetes mellitustur. Nötropeni, serum ya da bronkoalveolar lavajda galaktomannan gibi belirteçler, hematopoetik kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu, yüksek doz kortikosteroid tedavi invaziv küf enfeksiyonları için risk faktörleridir (2). Kısacası ajan seçimi yapılırken hastanın geçmişi, komorbiditeleri, immün kusurları, klinik durumu, şüpheli enfeksiyon bölgesi, invaziv cihazların varlığı, gram boyama verileri ve lokal prevalans ve direnç modelleri göz önünde bulundurulmalıdır (15). Yeterli kaynak kontrolü sağlanan hastalarda antimikrobiyallerin uzun süre kullanılmasından ziyade daha kısa süre kullanılması ve antimikrobiyal tedavinin optimal süresi belirlenemiyorsa bu hastalarda klinik değerlendirme ve prokalsitoninin birlikte kullanılması önerilir (2).

### **2.7.2 Hemodinamik Destek Tedavisi**

Kardiyak debinin belli bir düzeyde olması sepsiste perfüzyonun düzeltilmesi açısından önem taşır. Sepsiste sıvı monitörizasyonunun ana amacı yetersiz sıvı resüsitasyonunu önlemek, kardiyak debiyi istenilen düzeyde tutmak, doku oksijenizasyonunu sağlamak ve ciddi miktarda sıvı yüklenmesinden kaçınmak olarak sıralanabilir. Sıvı monitörizasyonu sayesinde organ yetmezliklerinin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Septik şoklu hastalarda kapiller geri dolun süresinin kullanılması da perfüzyon değerlendirilmesi açısından önerilmektedir (2). Sepsis olduğu düşünülen hastalarda serum laktatı ölçülmesi önerilmekte ve artmış laktat düzeyindeki düşüşün resüsitasyona rehberlik edebileceği belirtilmektedir.

2021 kılavuzunda sepsis kaynaklı hipoperfüzyon veya septik şoklu hastalar için başlangıçta resüsitasyonun ilk 3 saati içinde en az 30 mL/kg intravenöz (İV) kristaloid sıvı verilmesi önerilmiştir. Ayrıca bu kılavuza göre yalnızca fizik muayene veya statik parametrelerin yanında dinamik parametrelerin de kullanılması sıvı resüsitasyonuna rehberlik etmesi açısından gereklidir. Atım hacmi (SV), atım hacmi varyasyonu (SVV), nabız basıncı varyasyonu (PPV) veya varsa ekokardiyografi kullanılarak pasif bacak kaldırmaya veya sıvı bolusuna yanıt dinamik parametreler arasında sayılabilir.

2012 sepsis kılavuzunda sıvı resüsitasyonunda kristaloidlerin ilk seçenek olarak verilmesi ve kristaloid miktarı fazla olursa albümin de tercih edilebileceği belirtilmiştir (1). Yapılan bir çalışmada kristaloidlerle (ringer laktat/serum fizyolojik) karşılaştırıldığında kolloid (Hidroksietil nişasta; HES) kullanılan hastalarda renal replasman tedavisi ihtiyacında ve mortalitede artış olduğu görülmüştür. HES kullanımını bu nedenle sepsis tedavisinde sıvı resüsitasyonunda önerilmemektedir.

2021 yılında yayımlanan sepsis kılavuzunda da belirtildiği üzere sepsis nedeni perfüzyon bozukluğu veya septik şoku olan hastalar için sıvı tedavisinde ilk üç saat içinde minimum 30 mL/kg kristaloid (bir bölümü albümin olabilir) verilmelidir. (2)

Sepsis ve septik şokta gerekli sıvı resüsitasyonu yapılmasına rağmen yeterli perfüzyon sağlanamadığı koşullarda başlangıçta ortalama arter basıncı (OAB) 65 mmHg olarak hedeflenerek vazopressör tedavi tercih edilir. Norepinefrin doku perfüzyonunu devam ettirebilmek için seçilecek vazopressör ajan olmalıdır. Norepinefrin ortalama arter basıncını vazokonstriksiyon üzerinden attırır ve dopaminin aksine kalp atım hacmi ve hızına minimal etki eder. Dopamin özellikle sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda perfüzyon basıncını düzeltmede daha etkilidir ancak norepinefrinle kıyaslandığında daha fazla aritmi ve taşikardiye neden olmaktadır (1).

Ortalama arter kan basıncında hedef değere ulaşılamadığında epinefrinin tedaviye eklenmesi önerilmiştir. 2021 sepsis kılavuzunda epinefrin ve dopaminin norepinefrine ulaşılamadığı durumlarda kullanılması ve norepinefrine ivedilikle ulaşılması için çaba gösterilmesi önerilmiştir. Yine aynı yılda kılavuzda noradrenalin ile ortalama arter basıncında yeterli yükselme sağlanamayan hastalarda, noradrenalin dozunun artırılması yerine tedaviye vazopressin eklenmesinin uygun olduğu belirtilmiştir. Vazopressin, noradrenalin dozu 0.25-0.5 µg/kg/dakika aralığındayken tedaviye eklenebilmektedir.

Yeterli sıvı tedavisi ve kan basıncına rağmen kardiyak disfonksiyona eşlik eden hipoperfüzyon bulgularının devamı halinde noradrenaline dobutamin eklenmesi veya adrenalinin tek başına kullanılmasının uygun bulunduğu belirtilmiştir (2).

Sıvı resüsitasyonu boyunca invaziv kan basıncı ölçümü yapılması ve vazopressör uygulanan hastalarda mümkün olan en kısa süre içinde santral venöz erişim sağlanması önerilmiştir (2).

Yeterli sıvı resüsitasyonu ile birlikte vazopressör tedavi ihtiyacı devam eden septik şoklu hastalarda steroid tedavi önerilmektedir. Hidrokortizon septik şoklu yetişkinlerde kullanılan tipik kortikosteroiddir. Her 6 saatte bir 50 mg iv veya 200 mg/gün doz sürekli iv infüzyon olarak verilebilmektedir. En az 4 saattir 0.25 µg/kg/dak dozundan fazla norepinefrin veya epinefrin alan hastalarda hidrokortizon tedavisine başlanması tavsiye edilir.

### 2.7.3 İlave Destek Tedaviler

**2.7.3.1 Kan Ürünleri:** 2012 sepsis ve septik şok kılavuzuna göre hemoglobin (Hb) değerinin doku perfüzyonu yeterli olmayan ve hipotansif seyreden hastalarda artırılması amaçlanmalıdır (1). 2021 kılavuzunda ise liberal kan transfüzyon stratejisi yerine kısıtlı kan transfüzyon stratejisi önerilmiştir (2). Kan transfüzyon eşiği için hemoglobin konsantrasyonunun 7 g/L olarak belirlenmesi önerilmekle birlikte hastanın genel klinik durumu ve akut miyokardiyal iskemi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumların da beraber değerlendirilmesi gereklidir (2). Sepsis ve septik şokta trombosit sayısı  $<20.000/\text{mm}^3$  ise ve kanama riski yüksekse trombosit süspanasyonu verilmesi, trombosit sayısı  $<10.000/\text{mm}^3$  ise yüksek kanama riski bulunmasa dahi trombosit verilmesi önerilir. İnvaziv girişim veya cerrahi işlem planlanan hastalarda trombosit sayısı  $50.000/\text{mm}^3$  'ün üzerinde tutulmalıdır.

**2.7.3.2 Mekanik Ventilasyon:** 2021 sepsis kılavuzunda sepsis ilişkili hipoksemisi olan hastalarda non invaziv mekanik ventilasyon kullanılması yerine yüksek akımlı nazal oksijen tedavisinin daha uygun bulunduğu belirtilmiştir (2). Sepsis kaynaklı akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişen hastalarda, yüksek tidal volüm uygulanması yerine düşük tidal volüm (6 mL/kg) uygulanması ve yüksek plato basınçlarından kaçınılması ve ağır ARDS olgularında minimum 12 saat prone pozisyon uygulanması önerilir. Ayrıca düşük pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) yerine yüksek PEEP değerleri kullanılmalıdır. Sepsis ve septik şok hastalarında ARDS dışı solunum yetmezliğinde de düşük tidal hacimlerde ventilasyon sağlanması önerilmektedir. Kontrendike bir durum bulunmadığı takdirde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yatak başı 30-45° ye kadar kaldırılmalıdır. Entübe takip edilen hastalarda düzenli aralıklarla spontan solunum denemesi ve weaning protokolü uygulanmalıdır.

**2.7.3.3 Diğer destek tedavileri:** Sepsiste artan katabolik olaylar ve protein yıkımı nedeniyle hastaların beslenmesinin erken planlanması önemlidir. Barsak mukozasını iskemik hasardan korunması ve barsaklardan bakteriyel translokasyonu azaltması nedeniyle enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilmektedir. Enteral beslenmenin sepsis veya septik şoklu hastalarda 72 saat içinde başlanması önerilmektedir (2).

Kan şekeri kontrol altına alınmayan sepsis ve septik şok gibi kritik hastalıklarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar denge bozulacağından prognoz olumsuz etkilenmektedir. Kan glukoz düzeyi 180 mg/dl'nin üzerine çıktığında insülin tedavisi başlanması önerilmektedir ve hastalarda hedef kan şekeri düzeyi 144-180 mg/dl olarak belirlenmiştir (2).

Sepsis ve septik şoklu hastalarda stres ülseri profilaksisi uygulanması önerilir.

Yoğun bakımdaki hastalar derin ven trombozu (DVT) açısından özellikle risk grubundadırlar. Sepsis ve septik şoklu hastalarda kontrendikasyon yoksa DVT açısından tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'in cilt altı uygulanması önerilmektedir (2).

2012 yılı sepsis kılavuzunda akut böbrek yetmezliği olan bir hasta hemodinamik olarak stabil ise aralıklı hemodiyaliz tedavisi ile sürekli veno-venöz hemofiltrasyon tedavisinin etkinlik olarak bir farklılıklarının olmadığı belirtilmiştir (1). 2021 sepsis kılavuzunda akut böbrek hasarı olan yetişkinlerde eğer kesin endikasyon yoksa renal replasman tedavisinin kullanılması uygun bulunmamıştır (2).

**2.7.3.4 Yeni alternatif tedavi yöntemleri:** Tedavide kullanılabilen bu yaklaşımlarda amaç inflamatuvar olayları azaltmak veya durdurmaktır. Bu yaklaşımlar günümüzde sepsis sendromunda standart tedavinin bir parçası haline gelmemiştir fakat gelişme döneminin çeşitli fazlarında çok sayıda tedavi stratejisi mevcuttur (41).

Sepsiste inflamatuvar mediyatörlerinin bloke edilmesi için uygulanan potansiyel tedaviler şunlardır:

- Glukokortikoidler
- Antiendotoksin monoklonal antikorlar
- IL-1 reseptör antagonistleri

- PAF antagonistleri
- Bradikinin antagonistleri
- Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİD)
- Anti-TNF antikor
- TNF reseptör füzyon proteinleri
- NO sentetaz blokajı
- Anti-ICAM antikorlar
- IL-10
- Anti IL-6 antikorları
- Lipid A ile yarışan antagonistler
- Anti-LPS bağlayıcı protein antikorları
- Hemofiltrasyon / plazma değişimi

## **2.8 SEPSİS VE LAKTAT**

Sepsisin belirti ve semptomları değişkendir ve bu da erken teşhisi zorlaştırır. Sepsisin erken teşhisi için geliştirilen 170'ten fazla biyobelirteç mevcuttur (42). Bu belirteçlerin çoğu tanısal değerin yanında prognostik değer de taşırlar ve genellikle sepsisin yol açtığı organ disfonksiyonu ile ilişkilidirler (43). Sepsisin karmaşık patofizyolojisi sepsis ilişkili biyobelirteçlerin sayısının bu denli yüksek olmasına yol açar. Herhangi bir biyobelirteç sepsis tanısı için altın standart olmadığından bu belirteçlerin hastanın kliniği ve laboratuvar bulguları ile beraber kullanılması gerekmektedir (44).

Laktat yüksekliği tarih boyunca kritik hastalardaki olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Hiperlaktatemi artan oksijen ihtiyacına karşılık azalmış oksijen sunumu (doku hipoksisi), arteriyel hipoksemi, düşük hemoglobin seviyeleri, obstrüktif şok ve septik şok gibi bölgesel mikrosirkülatuar bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yeterli doku oksijenizasyonu mevcudiyetinde de laktat düzeyleri artabilir (45). Bununla birlikte hiperlaktatemi asidemi varlığında veya yokluğunda ortaya çıkabilir, sepsisteki hastalarda asidemi veya alkalemi derecesi böbrek fonksiyonuna bağlıdır.

Normal serum laktat düzeyi  $<2.3$  mmol/L'dir ancak septik şoklu hastalarda laktat seviyelerinin  $1.5$  mmol/L'nin üzerinde olması artan mortalite ilişkilidir (4).

Bütün şok türlerinde laktat yüksekliği kötü sonuç ile ilişkili iken bu etki septik şokta özellikle hemorajik şoka göre daha belirgindir (46). Sepsisli hastalarda laktat değeri açıkça düşene kadar sık aralıklarla serum laktat takibi önerilmektedir. Sepsis ve septik şoklu hastalarda özellikle resüsitasyonun ilk 12 saatinde resüsitasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde laktat değerindeki düşüş önemli bir belirteçtir.

Laktat eliminasyonunda karaciğer fonksiyonları önemli rol oynadığından karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda laktat klirensi azalır.

## **2.9 SEPSİS VE VENO-ARTERİYEL PCO<sub>2</sub> FARKI**

$\Delta pCO_2$  değeri normal koşullar altında 2-6 mmHg arasında değişir (5).

Karbondiyoksit (CO<sub>2</sub>) kanda 3 farklı formda taşınmaktadır; kanda çözünmüş halde, karbaminohemoglobin bileşikleri oluşturarak ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) halinde.

Hemoglobinin CO<sub>2</sub> düzeltme kapasitesini yani karbondiyoksiti kandan uzaklaştırma kapasitesini etkileyen başlıca faktör hemoglobin-oksijen saturasyonudur. Buna Haldane etkisi denir. Haldane etkisi sonucunda kan oksijenlendiğinde CO<sub>2</sub> konsantrasyonu düşer, bunun tam tersi olarak da kan deoksijene edildiğinde CO<sub>2</sub> konsantrasyonu artar.

Dolaşım yetersizliği olan hastalarda, olmayan hastalara kıyasla daha yüksek  $\Delta pCO_2$  değeri mevcuttur. Ayrıca kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) sırasında  $\Delta pCO_2$  değerinde belirgin artış gözlenir.  $\Delta pCO_2$  değerindeki bu artışın sebebi olarak anaerobik CO<sub>2</sub> üretimi ile kan akışının azalması ve anaerobik metabolizma gelişimi gösterilebilir.  $\Delta pCO_2$ 'nin doku hipoksisini göstermediğine dair deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur.

$\Delta pCO_2$  periferel dokular tarafından oluşturulan toplam CO<sub>2</sub>'yi yıkamak için venöz kanın yeterliliğinin bir göstergesi olarak görülmelidir. CO<sub>2</sub>'nin kanda çözünürlüğü oksijene kıyasla 20 kat daha fazladır. Bu durum CO<sub>2</sub>'nin iskemik dokulardan efferent damarlara yoğun bir şekilde yayılmasına neden olur. Bu da  $\Delta pCO_2$ 'in hipoperfüzyonun son derece duyarlı bir göstergesi olmasını sağlar (47).

Mikrosirkülasyon bozukluğu gösteren septik şoku olan hastaları tanımlamak için  $\Delta pCO_2$  gibi ek dolaşım parametrelerinin kullanılması gereklidir.

## 2.10 SEPSİS VE KAPİLLER DOLUM SÜRESİ

Kapiller dolum süresi (KDS), distal kapiller yatağa basınç uygulanmasının neden olduğu beyazlamadan sonra cilt rengini eski haline getirmek için gereken süre olarak tanımlanır. KDS kritik hastalarda periferik perfüzyonu izlemek için dolaylı bir araç olarak kullanılmıştır. Son çalışmalarda KDS değerlendirilmesinin ve laktat hedefli resüsitasyonun birbirine üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir (48). Son yayınlanan sepsis kılavuzunda septik şoklu erişkinlerde diğer perfüzyon önlemlerine ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için KDS kullanılması önerilmektedir. KDS dolaşım yeterliliği hakkında bilgi veren önemli bir bulgudur.

Kapiller geri dolum testi parmakta tırnak yatağına 5-10 saniye basınç uygulanarak kontrol edilir. Uygulanan basınç sonlandırıldığında cildin normal renge dönme süresi kapiller dolum süresini gösterir. Kapiller geri dolum testi periferik vazokonstriksiyon halinde uzamış KDS olarak karşımıza çıkar.

KDS yaş, cinsiyet, vücut sıcaklığı, ortam sıcaklığı, kalp damar sistemi ilaçları kullanımından etkilenir. Genel olarak yetişkin hastalarda KDS değerinin 3 saniyeden uzun sürmesi anormal olarak kabul edilebilir.

## 2.11 SEPSİS VE İVC DİSTENSİBİLİTE İNDEKSİ (İVCDİ) VE İVC COLLAPSİBİLİTE İNDEKSİ (İVCCİ)

İnferior vena kava (İVC) ölçümü ile hastada sıvı yanıtı değerlendirirken üç farklı değerden yararlanılabilir. Bunlar; İVCDİ, İVCCİ ve İVC çapıdır. İVCDİ ve İVCCİ dinamik parametreler, İVC ise statik bir parametredir. Hastaların hemodinamisini etkileyen faktörler bu parametreleri de etkilemektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda İVCCİ'nin kritik hastalardaki İVV durumunun değerlendirilmesi için yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

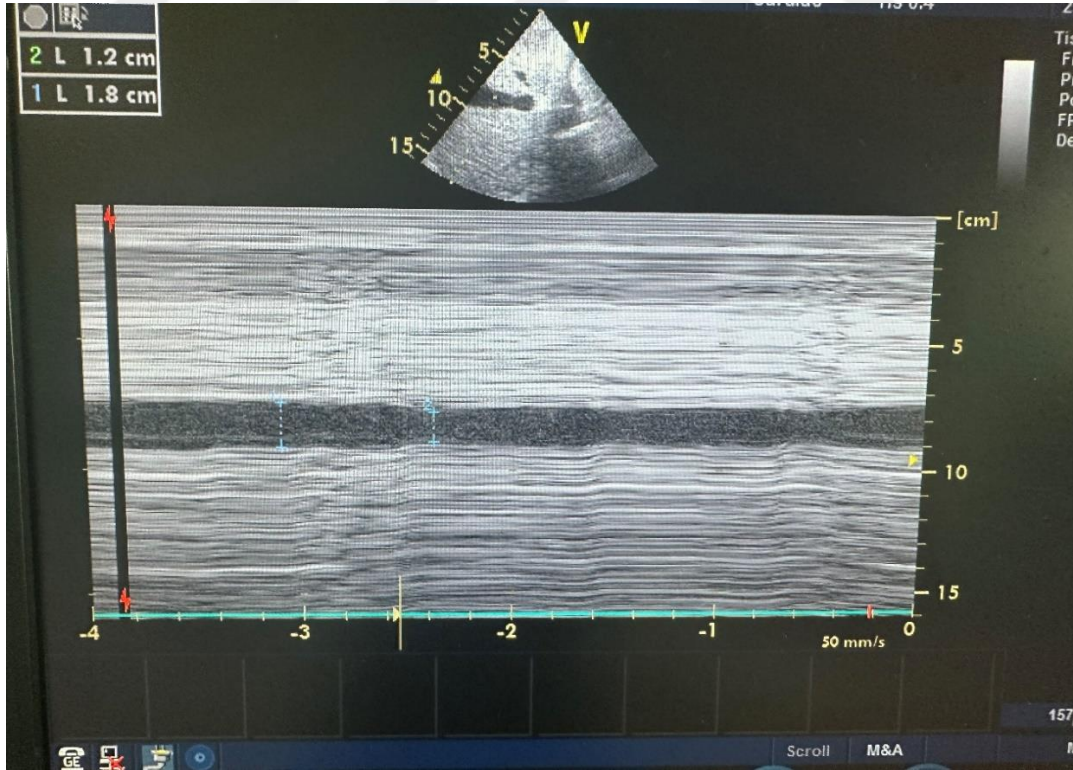
Kas gücü olmayan ve mekanik ventilatör ile solutulan hastalarda İVCDİ ölçümü önerilmektedir. Akciğerlerin pozitif basınç ile şişirilmesi ön yükte azalma ile sonuçlanır. Eğer pulmoner venlerdeki basınç daha düşükse bu azalma artar. Ön yükteki azalma ne kadar büyükse İVC'de görülen şişme o kadar fazla olur. Bu da hastanın hacim duyarlılığına sahip olduğunu düşündürür. Nispeten düşük bir PEEP ile nispeten yüksek bir tidal hacim gerektirmesi ayrıca gerçekten kas gücü olmayan hastaların

seyrek görülmesi İVCDİ yönteminin kısıtlılıklarıdır (49). İVCDİ'nin >%12-18 olması sıvı yanıtılığının göstergesi olarak kabul edilmektedir (50).

$$\text{İVCDİ} = (\text{İVCmax} - \text{İVCmin}) / \text{İVCmin}$$

İVCCI aktif solunum eforu olan hastalarda intravasküler durumu değerlendirme imkanı sağlar. Bu yöntem İVC'de görülen kollaps miktarını değerlendirir. Spontan eforla soluyan hastalarda intratorasik basınç düşmektedir. Sonuç olarak İVCCI, İVCDİ'nin fizyolojik karşıtıdır. İVC'de solunum döngüsü sırasında %50'ye varan bir kollaps gerçekleşir. Ön yükün artırılmasını desteklemek için gereken hacim arttıkça, İVC'de görülen kollaps daha fazla olmaktadır. İVCCI'nin >%40-50 olması sıvı yanıtılığının göstergesi olarak kabul edilmektedir (50) (ŞEKİL 1).

$$\text{İVCCI} = (\text{İVCmax} - \text{İVCmin}) / \text{İVCmax}$$



Şekil 1. Spontan soluyan hastada İVC M-Mode görüntüsü ( İVCCI % 33,33)

Kardiyak remodeling, pulmoner hipertansiyon, perikardiyal efüzyon, abdominal hipertansiyon gibi akciğerler ve kalbin sağ tarafı arasındaki güç dengelerini etkileyecek veya abdominal basıncı etkileyecek faktörler varlığında İVCCİ de etkilenmektedir.

## 2.12 SEPSİS VE PLETH VARIABILITY INDEX

Pleth Variability Index (PVI) intravasküler sıvı durumunu göstermek için kullanılan non invaziv hemodinamik bir parametredir. PVI pulse oksimetre ile pletismogramdaki solunumsal varyasyonların devamlı ve otomatik olarak ölçülmesine dayanır. PVI respiratuar siklus boyunca perfüzyon indeksindeki (PI) dinamik değişiklikleri hesaplamak amacıyla geliştirilmiştir (51). Bir veya daha fazla tam bir respiratuar döngü sırasında belirli bir zaman aralığındaki perfüzyon indeksi değişikliklerinin hesaplanması ile PVI hesaplanmaktadır.

$$PVI = [(P_{\text{Imax}} - P_{\text{Imin}}) / P_{\text{Imax}}] \times \%100$$

Dolayısıyla PVI yüzdeler olarak yansıtılmaktadır. Perfüzyon indeksindeki düşük değişkenlik düşük PVI'yi göstermektedir. Artmış PVI yüzdesi hipovoleminin göstergesidir. Dolayısıyla PVI hedefe yönelik sıvı tedavisi sırasında sıvıya yanıtlılığı göstermek için kullanılan bir hemodinamik göstergedir. İnvaziv bir yöntem olmaması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile klinisyenlerin sıklıkla kullandıkları bir yöntem haline gelmektedir. Hipovolemi öngörüsünde bulunmaya yardımcı olan yüksek PVI değerleri hastanın sıvı tedavisine büyük olasılıkla cevap vereceği anlamına gelir. PVI'nın > %14 olması, hastanın sıvı uygulamasına yanıt vereceği doğrultusunda yüksek düzeyde öngörü özelliğine sahiptir (%81 hassasiyet) (52).

PVI ölçümü sırasında sıradan pulse oksimetre probuna benzer bir prob kullanılmaktadır. PVI probu parmak, alın veya kulağa yerleştirilebilir.

PVI, pletismografik dalga şeklinden türevlenen diğer parametreler gibi vazomotor tonusa bağlıdır (53). PVI'nın sıvı tedavisine rehberlik etmesini

sınırlandıran durum řu řekilde sıralanabilir; dűřűk kardiyak output, dűřűk PI, periferel vazokonstriksiyon, cerrahi stres, hipotermi, periferik vaskűler hastalıklar.



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 21.04.2022 tarihli ve 93 onay numaralı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Mart 2021-1 Mart 2022 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis tanılı ve mekanik ventilatör ile solunum desteği alan hasta dosyaları incelenerek yapılan retrospektif kohort çalışmasıdır.

Bu çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Bu çalışmada sepsis tanısı alan sıvı replasmanı planlanan hastaların eş zamanlı değerlendirilen ve ölçülen laktat, veno-arteriyel karbondioksit farkı, PVI, VCİCİ ve kapiller dolum sürelerinin birbirleriyle korelasyonunu değerlendirmeyi ve bu değerleri mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda karşılaştırmayı amaçladık.

Hasta dosyaları incelenerek aşağıdaki parametreler kaydedilmiştir.

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti
- Hastaların ek hastalıkları
- Mortalite varlığı/yokluğu
- Sepsis nedeni
- Hastaların sistolik arter basıncı
- Hastaların diyastolik arter basıncı
- Hastaların kalp atım hızı
- Hastaların oksijen saturasyonu
- Hastaların vücut sıcaklığı
- Hastaların kapiller dolum zamanı
- Hastaların arteriyel ve venöz parsiyel karbondioksit basınçları
- Hastalarının veno-arteriyel karbondioksit farkı
- Hastaların laktat düzeyi
- Hastaların prokalsitonin değeri
- Hastaların CRP düzeyi
- Hastaların trombosit (PLT) değeri
- Hastaların lökosit (WBC) değeri

- Hastaların maksimum ve minimum İVC çapı
- Hastaların İVCCI'i
- Hastaların PVI değeri

18 yaşından küçük hastalar, ciddi kardiyak hastalığı olanlar, intra-abdominal basıncı >12 mmHg olan hastalar, obez hastalar (Vücut kitle indeksi >30 olanlar), gebe hastalar, batın cerrahisi geçirmiş hastalar, İVC görüntülenemeyen hastalar, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar, periferik vasküler dolaşım bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

### 3.1 ΔPCO2 VE ARTERİYEL LAKTAT DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Tüm hastaların sıfırinci saatte arteriyel ve venöz kan gazları çalışılmıştı. ΔpCO2 değerleri hesaplandı. Eş zamanlı çalışılan arteriyel laktat değerlerine bakıldı. ΔpCO2 değerinin >6 mmHg olması hipovolemi lehine ve arteriyel laktat değerinin ≥ 2 mmol/L olması doku hipoksisi lehine değerlendirildi.

### 3.2 İVCCI ÖLÇÜMÜ

Supin olarak nötr pozisyona alınan hastaların mekanik ventilatör PEEP değeri 5 cmH2O olarak ayarlandıktan sonra GE Vivid e Ultrasonografi cihazının ekokardiyografi (ECHO) probuyla subksifoid pencereden önce B-Modu ECHO ile out-off plane olarak İVC, aorta ve vertebraları görüntüledi. Ardından ECHO probunun bulunduğu nokta sabit kalacak şekilde prob saat yönü tersine çevrilerek VCI in-Plane pozisyonda görüntüledi.

İVC'nin kalpten çıkışı ve hepatik ven görüntülenerek hepatik veni yaklaşık 1cm geçtikten sonraki kısma ECHO kursorü yerleştirildi ve M-Mod ECHO açıldı. Birkaç soluk periyodu boyunca İVC çapı izlendi ve ekran dondurularak İVC çapının en dar olduğu ve en geniş olduğu yerlerden çap ölçümü yapıldı.

Her hastanın ayrı ayrı İVC en geniş, en dar çapları ve İVCCI değerleri hesaplanarak kayıt edilmişti. İVCCI'nin>%45 olması hipovolemi ile uyumluluğu şeklinde yorumlandı.

$$\text{İVCCI} = (\text{İVCmax} - \text{İVCmin}) / \text{İVCmax}$$

### **3.3 PVI ÖLÇÜMÜ**

Tüm hastaların sıfırncı saatte sol el yüzük parmağında masimo radical 7 cihazının noninvaziv parmak probu ile monitörize edilerek ölçülen PVI değerleri kaydedilmişti. PVI >% 14 hipovolemi lehine değerlendirildi.

### **3.4 KAPİLLER DOLUM SÜRESİ ÖLÇÜMÜ**

Tüm hastaların sıfırncı saatte kapiller geri dolum testi sağ el işaret parmağında tırnak yatağına 7 saniye basınç uygulanarak, uygulanan basınç sonlandırıldığında cildin normal rengine dönme süresi not edilmişti. Kapiller dolum süresinin >3 saniye olması anormal kabul edilerek periferik perfüzyon bozukluğu lehine değerlendirildi.

### **3.5 BİYOİSTATİSTİK**

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 for Windows kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve standart sapma, yüzde dağılımı olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Sürekli değişkenler ile mortalite ilişkisinin incelenmesi için gruplar parametrik koşulları sağlamadığından Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kapiller dolum süresi, inferior vena cava kollapsibilite indeksi, non invaziv pleth variability indeksi, laktat ve veno-arteriyel karbondioksit farkı değerleri aralarındaki korelasyonun incelenmesi amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya toplam 40 kişi alınmış olup kişilerin 18'i (%45) erkek, 22'si (%55) kadındır. Araştırmaya alınanların yaşları ortalaması  $69,2 \pm 14,2$ 'dir (Min:25 Max:88). Araştırmaya alınanların %72,5'inde ek bir hastalık bulunmaktadır. Sepsis nedenleri incelendiğinde 19'u (%47,5) pnömosepsis, 12'si (%30,0) ürosepsis, 4'ü (%10,0) batın içi sepsis, 3'ü (%7,5) kateter ilişkili sepsis, 1'i (%2,5) dekübit enfeksiyonu, 1'i (%2,5) pankreatite bağlı sepsisti. Araştırmaya alınanların 22'si (%55,0) ex olurken 18'i (%45,0) sağdı.

**Tablo 5.** Araştırmaya katılanların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma
SİSTOLİK ARTER BASINCI (mmHg)	96,63	20,19
DİYASTOLİK ARTER BASINCI (mmHg)	53,98	15,04
NABİZ (atım/dakika)	113,73	14,94
VÜCUT ISISI (°C)	37,21	0,76
SPO <sub>2</sub> (%)	97,80	3,59
LAKTAT (mmol/L)	5,22	1,97
PROKALSİTONİN (mikrogram/L)	16,48	26,18
CRP (mg/L)	216,20	121,74
PLT	166225,00	79290,28
WBC	21623,50	6303,51

**Tablo 6.** Sağ kalan ve ex olanlar arasında Kapiller Dolum Süresi, İnférieur Vena Cava Kollapsibilite İndeksi, Non İnvaziv Pleth Variability İndeksi, Laktat ve Venö-Arteriyel Karbondioksit Farkı değerlerinin karşılaştırılması

	Sağ	Ex	Toplam	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
KDS	5,22±1,17	6,36±0,95	5,85±1,19	<b>0,001</b>
$\Delta pCO_2$	8,68±4,79	11,25±2,04	10,09±3,73	<b>0,019</b>
LAKTAT	4,96±1,61	5,43±2,23	5,22±1,97	0,443
İVCCİ	41,99±11,19	49,44±7,34	46,08±9,88	<b>0,005</b>
PVİ	34,67±9,94	44,73±8,9	40,2±10,55	<b>0,001</b>

Mann-Whitney U

Araştırmaya katılanlarda ex olanların kapiller dolum süresi ortalaması  $6,36\pm 0,95$  sağ kalanların kapiller dolum süresi ortalaması ise  $5,22\pm 1,17$  idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların kapiller dolum süresi ortalaması sağ olanların kapiller dolum süresi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ( $p:0,001$ ).

Araştırmaya katılanlarda ex olanların veno-arteriyel CO<sub>2</sub> farkı ortalaması  $11,25\pm 2,04$  sağ kalanların veno-arteriyel CO<sub>2</sub> farkı ise  $8,68\pm 4,79$  idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların veno-arteriyel CO<sub>2</sub> farkı ortalaması sağ olanların veno-arteriyel CO<sub>2</sub> farkı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ( $p:0,019$ ).

Araştırmaya katılanlarda ex olanların inferior vena cava kollapsibilite indeksi ortalaması  $49,44\pm 7,34$  sağ kalanların inferior vena cava kollapsibilite indeksi ise  $41,99\pm 11,19$  idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların inferior vena cava kollapsibilite indeksi ortalaması sağ olanların inferior vena cava kollapsibilite indeksi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ( $p:0,005$ ).

Araştırmaya katılanlarda ex olanların non invaziv pleth variability indeksi ortalaması  $44,73\pm 8,9$  sağ kalanların non invaziv pleth variability indeksi ise  $34,67\pm 9,94$  idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların non invaziv pleth variability indeksi ortalaması sağ olanların non invaziv pleth variability indeksi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ( $p:0,005$ ).

**Tablo 7.** Kapiller dolum süresi, inferior vena cava kollapsibilite indeksi, non invaziv aralarındaki korelasyonun incelenmesi

		<b>KDS</b>	<b><math>\Delta pCO_2</math></b>	<b>LAKTAT</b>	<b>VCİCİ</b>	<b>PVİ</b>
<b>KDS</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>		0,397	0,496	0,643	0,661
	<b>p değeri</b>		<b>0,011</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
<b><math>\Delta pCO_2</math></b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	0,397		0,399	0,578	0,567
	<b>p değeri</b>	<b>0,011</b>		<b>0,011</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
<b>LAKTAT</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	0,496	0,399		0,249	0,402
	<b>p değeri</b>	<b>0,001</b>	<b>0,011</b>		0,121	<b>0,010</b>
<b>VCİCİ</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	0,643	0,578	0,249		0,766
	<b>p değeri</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,121		<b>0,001</b>
<b>PVİ</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	0,661	0,567	0,402	0,766	
	<b>p değeri</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	

Spearman Korelasyon

Tablo 7’de Kapiller dolum süresi, inferior vena cava kollapsibilite indeksi, non invaziv pleth variability indeksi, laktat ve veno-arteriel karbondioksit farkı değerleri aralarındaki spearman korelasyon analizinin sonuçları görülmektedir.

Kapiller dolum süresi ile  $\Delta pCO_2$  ve laktat arasında pozitif yönde orta derecede, İVCCİ ve PVİ arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır.

$\Delta pCO_2$  ile laktat, İVCCİ ve PVİ değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Laktat değeri ile PVİ arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır.

İVCCİ değeri ile PVİ değeri arasında pozitif yönde yüksek derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmıştır.

Laktat değeri ile İVCCİ arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmamıştır.

## 5.TARTIŞMA

Sepsis, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bir hastalık durumudur ve her yıl 30 milyondan fazla insanı etkilemektedir (54). 2017 yılı verilerine göre sepsis ve sepsis ile ilişkili durumlar, tüm dünya ölümlerinin %19.7'sini oluşturmaktadır (55). Tedavide kaydedilen ilerlemelere rağmen sepsisli hastalarda hastane mortalitesi yaklaşık %20dir. Taburculuk sonrası hastaların çoğunda ciddi morbiditeler, kronik hastalıklar ve yoğun bakım sonrası sendromu görülmektedir.

Erken tanı ve tedavi sepsis bakımının en kritik basamağıdır. Sepsis yönetiminde sıvı resüsitasyonunun derhal başlatılması gerekmektedir. Sıvı resüsitasyonuna rehberlik etmesi için kullanılan birçok parametre mevcuttur. Bu parametreler statik ve dinamik parametreler olarak ikiye ayrılır. Ayrıca son sepsis kılavuzuyla birlikte kapiller dolum zamanı ölçümü de sıvı yönetimine rehberlik etmesi açısından önem kazanmıştır.

18 yaş ve üzeri 40 hasta ile yaptığımız çalışmamızda hastaların %45'i erkek %55'i kadın olarak saptanmıştır. Nguyen ve ark. tarafından yapılan çalışmada sepsisli hastaların % 51' inin erkek, Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 55,5'inin erkek, Takır ve ark. arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada sepsisli hastaların % 68'inin erkek olarak bildirilmiştir (56,57,58).

Sepsis ile yaş dağılımı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalar mevcut olup Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında sepsisli hastaların yaş ortalamasının 55 yıl, Kim ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalamasının 65 yıl, ülkemizde Yıldız tarafından yapılan çalışmada ise sepsisli hastaların yaş ortalamasının 64 yıl olduğunu belirtilmiştir (56,57,59). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $69,2 \pm 14,2$  yıl idi.

Çalışmaya aldığımız 40 hastanın %72,5'inde ek hastalık öyküsü vardı. Çalışmamızdaki hastaların %100'ü vazopressör desteği olan septik şoktaki hastalardı.

Çalışmamızda hastaların sepsise neden olan enfeksiyon odakları incelendiğinde sırasıyla %47,5'i pulmoner kaynaklı, %30,0'u üriner sistem kaynaklı, %10,0'u intraabdominal sepsis, %7,5'i kateter ilişkili, %2,5'i dekübite bağlı, %2,5'i pankreatite bağlı sepsis olarak bulunmuştur. Javed ve ark. tarafından yapılan çalışmada enfeksiyon odakları sırasıyla %49 pulmoner, %28 üriner, %15

intraabdominal, %4 bakteriyemi, %1 santral sinir sistemi idi. (60). Park ve ark. çalışmasında en sık enfeksiyon odakları pulmoner (%62), intraabdominal (16), üriner (%8), yumuşak doku (%6), katater (%4) ve tanımlanamamış (%4) olarak saptanmıştır (61). 1990-2017 yılları arasında tüm dünya genelinde sepsise bağlı ölümlerde altta yatan en sık sepsis nedeni alt solunum yolu enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir. (55). Bizim çalışmamızda da çalışmaları destekleyecek şekilde en sık enfeksiyon odağı alt solunum yolu enfeksiyonu olarak gözlemlendi.

Çalışmamızda mortalite incelendiğinde hastaların %55'inin exitus olduğu saptandı. Freund ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastane mortalitesi SOFA skoru 2 ve üzeri olan septik hastalarda %35 idi (62). Xie ve ark. yaptığı çalışmada 90 günlük mortalite %35.5 idi (63). Bu çalışmalara göre hastaların ileri yaşlı olmalarının, eşlik eden komorbiditelerinin, enfeksiyon kaynaklarının ve hastanede kalma sürelerinin 90 günlük mortaliteye etki edebileceği söylenebilir. Xie ve ark. yaptığı çalışmada cinsiyetin mortalite üzerine etkisi saptanmamışken yaşın artması mortalite üzerine bir etken olarak saptanmıştır (63). Özaydın ve ark. çalışmasında da cinsiyet ve yaşın mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır (64). 2017'de dünya genelinde sepsise bağlı ölümler erkeklerde kadınlardan daha fazladır (164.2/100000) ve sepsise bağlı ölümler ileri yaşlarda artmaktadır (55).

Normal serum laktat düzeyi  $<2.3$  mmol/L'dir ancak septik şoklu hastalarda laktat seviyelerinin  $>1.5$  mmol/L olması artan mortalite ilişkilidir (4). 2016 yılı sepsis kılavuzunda hücrel ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunu gösteren hipotansiyon ve yüksek laktat düzeyinin yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (15). Bu kılavuzda ayrıca izole laktat yüksekliğinin ölüm oranı açısından ciddi bir farklılığa yol açmadığı da belirtilmektedir. 2021 yılında yayımlanan sepsis kılavuzunda ise sıvı resüsitasyonunun artan serum laktat düzeyini azaltacak şekilde yönlendirilmesi önerilmektedir (1). Glickman ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek laktat seviyelerinin sepsis hastalarında artan ölüm oranı ile ilişkili olduğu göstermişlerdir (65). Muskatavorn, sepsis hastalarında değerlendirilen ilk venöz laktat düzeyinin 30 günlük ölüm oranı ile ilişkisiz olduğunu bulmuş ve bunu hastaların yaş ortalamasının düşük olması ile ilişkilendirmiştir (66). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada acil serviste görülen ilk laktat düzeyinin yüksek ölüm oranı ile ilişkili bulmuştur (67). Puskarich ve arkadaşları septik şoklu hastalarda yaptıkları çalışmada, yaşayan hastalar

ile ölen hastalar arasında laktat açısından ilişki saptanmamıştır (68). Lee ve ark. çalışmasında, laktatın artan ölüm oranı ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu ve yaşayan hastalarda zaman içinde yüksek laktat düzeylerinin azaldığını ifade etmiştir (67). Çalışmamızda septik şoklu hastaların sıfırıncı saatte görülen laktat düzeyleri incelendiğinde sağ kalan ve ölen hastaların laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.443). Çalışmamızda hastaların laktat düzeyleri ile veno-arteriyel karbondioksit farkı, kapiller dolum süresi ve PVİ değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık.

Doku hipoperfüzyonunun erken tanımlanması ve iyileştirilmesi, septik şok hastalarının tedavisinde kritik faktörlerdir.  $\Delta pCO_2$ , doku hipoksisinin bir belirteci olarak değil, periferik dokular tarafından üretilen  $CO_2$ 'yi temizlemek için venöz kan akışının (kalp debisi) yeterliliğinin bir göstergesi olarak görülmelidir. Bu nedenle,  $\Delta pCO_2$ 'nin izlenmesi, septik şokun erken evresinde resüsitasyona rehberlik etmek için yararlı bir tamamlayıcı araç olabilir (5). Mecher ve arkadaşları 1990 yılında yapmış olduğu bir çalışmada,  $\Delta pCO_2$ 'nin  $>6$  mmHg olduğu septik şoklu hastalarda,  $\Delta pCO_2$ 'in  $\leq 6$  mmHg olan hastalara kıyasla ortalama kardiyak outputun anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (69). Çalışmamızda ex olanların veno-arteriyel  $CO_2$  farkı ortalaması sağ olanların veno-arteriyel  $CO_2$  farkı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptadık (p:0,019).  $\Delta pCO_2$  değeri ile kapiller dolum süresi, laktat, İVCCİ ve PVİ değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık.

Yapılan araştırmalarda görülmüştür ki İVC çapı intravenöz hacim durumunun güvenilir bir göstergesidir. Daha büyük bir kollapsibilite indeksi, özellikle küçük bir İVC çapıyla beraber düşük intravasküler volüm durumunu göstermektedir (70).

Abid Ilyas ve arkadaşlarının 2017 yılında yoğun bakım ünitesindeki 47'si mekanik ventilatörde olan 100 hastada volüm durumunu tespit etmek için santral venöz basınç (SVB), İVC çap ve İVCCİ arasındaki korelasyonu karşılaştırma amaçlı yaptığı bir çalışmada, SVB ve İVCCİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, güçlü negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada SVB ile maksimum ve minimum İVC çapı arasında güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (71).

Gui J. ve arkadaşlarının 145 gönüllü denekte yaptığı pozitif bacak kaldırma testi (PBKT) ile indüklenmiş İVCCİ'ndeki değişim çalışmasında, intravasküler volüm durumunun yeterliliğini öngörmek için İVCCİ ölçümünün yararlı olduğu bildirilmiştir (72). Airapetian N ve arkadaşlarının çalışmasında, şüpheli hipovolemisi olan ve spontan soluyan hastalarda, İVCCİ değerinin %42den fazla olması durumunda, sıvı infüzyonundan sonraki kardiyak outputta artış bekleneceği tespit edilmiştir (73). Pişkin ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde 72 hastada gerçekleştirdikleri çalışmalarında PVI ve İVCDİ nin sıvı yanıtını öngörmede kullanılabileceğini göstermişlerdir (74).

Biz çalışmamızda İVCCİ ile kapiller dolum süresi ve PVI değerleri arasında pozitif yönde yüksek derecede, İVCCİ ile  $\Delta pCO_2$  arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ölen hastaların İVCCİ ortalaması sağ kalan hastaların İVCCİ ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık (p:0,005).

PVI, respiratuar siklustaki dinamik değişikliklerin otomatik ölçümüne dayanır. Artmış PVI yüzdesi hipovoleminin göstergesidir. Dolayısıyla PVI hedefe yönelik sıvı tedavisi sırasında sıvıya yanıtınlığı göstermek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir.

Forget ve arkadaşları PVI ile yönetilen sıvı tedavilerinin sonuçları iyileştirdiğini ilk gösteren çalışmayı yapmışlardır (7). Loupec ve arkadaşları dolaşım yetmezliği olan mekanik ventilasyon ile solunum desteği sağlanan 40 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada PVI için kesim değerini %17 olarak tespit etmiş ve sıvı tedavisine cevaplı ve cevapsız gruplar arasında % 95 sensitivite ve %91 spesifiteye sahip olduğunu bulmuştur (75). Monnet ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada norepinefrin alan septik şok hastalarında PVI kullanımının stroke volüm sıvı cevabı değerlendirilmesinde zayıf prediktör olduğu belirtilmişlerdir (76). Biz çalışmamızda PVI ile kapiller dolum süresi ve İVCCİ arasında pozitif yönde yüksek derecede, PVI ile laktat ve  $\Delta pCO_2$  arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık. Çalışmamızda yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların PVI değeri ortalaması sağ olanların PVI değeri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık (p:0,005).

Son yayınlanan sepsis kılavuzunda septik şoklu erişkinlerde diğer perfüzyon önlemlerine ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için KDS kullanılması önerilmektedir. KDS dolaşım yeterliliği hakkında bilgi veren önemli bir bulgudur. Huang ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları çalışmada uzun kapiller dolum süresini bozulmuş mikrosirkülasyon ve artan mortalite ile ilişkili bulmuşlardır (48). Ait-oufella ve arkadaşları ise KDS'ni septik şoklu hastalarda 14 günlük mortalite için güçlü bir prediktif değer olarak belirtmişlerdir (77).

Çalışmamızda kapiller dolum süresi ile  $\Delta pCO_2$  ve laktat arasında pozitif yönde orta derecede, İVCCİ ve PVI arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptadık. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların KDS ortalaması sağ olanların KDS ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık (p:0,001).

## 6. SONUÇ

Yoğun bakım ünitesinde yatan septik şoklu hastalarda hipovoleminin saptanması ve erken tedavi edilmesi amacıyla İVCCİ, PVI, laktat,  $\Delta pCO_2$  ve KDS parametrelerinin korelasyonunu saptamayı, bu parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi ve bu parametrelerin mortalite üzerindeki etkisini tespit etmeyi amaçladığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

- Yoğun bakım ünitesinde tedavisi gereken sepsis ve septik şok hastalarında mortalite oranları yüksektir.
- Sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlardır ve sıvı resüsitasyonun ilk saatlerde başlatılması gerekmektedir.
- Sıvı resüsitasyonuna eşlik etmesi için tek başına statik parametrelerin yerine beraberinde dinamik parametrelerin de kullanılması faydalıdır.
- Laktat doku hipoksisinin iyi bir göstergesidir ve hastanın hipovolemik durumu ile laktat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardır, çünkü laktat klirensi volüm durumuyla yakından ilişkilidir.
- Yaptığımız çalışmaya göre laktat düzeyleri ile  $\Delta pCO_2$ , KDS, PVI değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur.
- $\Delta pCO_2$ 'in direkt hipovoleminin göstergesi olduğuna dair bir çalışma yoktur. Mikrosirkülasyon bozukluğu gösteren septik şoku olan hastaları tanımlamak için  $\Delta pCO_2$  gibi ek dolaşım parametrelerinin kullanılması gereklidir.
- Yaptığımız çalışmaya göre  $\Delta pCO_2$  değeri ile kapiller dolum süresi, laktat, İVCCİ ve PVI değerleri arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur.
- Çalışmamızda ex olanların  $\Delta pCO_2$  ortalaması sağ olanların  $\Delta pCO_2$  ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptadık.

- Noninvaziv ve dinamik bir hemodinami takip parametresi olan İVCCİ, özellikle küçük bir İVC çapıyla beraber düşük intravasküler volüm durumunu göstermektedir.
- Yaptığımız çalışmaya göre İVCCİ ile KDS ve PVİ değerleri arasında pozitif yönde yüksek derecede, İVCCİ ile  $\Delta pCO_2$  arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur.
- Çalışmamızda ölen hastaların İVCCİ ortalaması sağ kalan hastaların İVCCİ ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık.
- PVI hedefe yönelik sıvı tedavisi sırasında sıvıya yanıtınlığı göstermek için kullanılan, uygulaması kolay non-invaziv bir yöntemdir.
- Yaptığımız çalışmaya göre PVİ ile KDS ve İVCCİ arasında pozitif yönde yüksek derecede, PVİ ile laktat ve  $\Delta pCO_2$  arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur.
- Çalışmamızda yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların PVİ değeri ortalaması sağ olanların PVİ değeri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık (p:0,005).
- Septik şoklu erişkinlerde diğer perfüzyon önlemlerine ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için KDS'nin kullanılması faydalıdır.
- Yaptığımız çalışmaya göre KDS ile  $\Delta pCO_2$  ve laktat arasında pozitif yönde orta derecede, İVCCİ ve PVİ arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon mevcuttur.
- Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ex olanların KDS ortalaması sağ olanların KDS ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık.

## 7.KAYNAKLAR

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e1143.
3. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock?. *J Emerg Med.* 2017;53(4):588-595.
4. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock.* 2012;38(1):4-10.
5. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med.* 2016;5(1):47-56. Published 2016 Feb 4.
6. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-1815.
7. Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesth Analg.* 2010;111(4):910-914.
8. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2077.
9. 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. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.

13. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):536-555.
14. Hicks P, Cooper DJ; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Board and Clinical Trials Group Executive Committee. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Resusc.* 2008;10(1):8.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
16. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1546-1554.
17. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):216-220.
18. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(2):71-76.
19. Gupta S, Sakhujia A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest.* 2016;150(6):1251-1259.
20. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-2329.
21. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1510-1526.
22. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013 Nov 21;369(21):2069]. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851.
23. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2576-2582.
24. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-891.
25. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117(4):1162-1172.
26. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):457-469.
27. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5376. Published 2019 Oct 29.
28. Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE. Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* 2007;11(6):R125.

29. Iba T, Connors JM, Nagaoka I, Levy JH. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *Int J Hematol.* 2021;113(1):24-33.
30. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* 2009;37(1):291-304.
31. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2016;460:203-210.
32. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(3):946-955.
33. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):589-597.
34. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1471-1477.
35. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin.* 2000;16(2):251-287.
36. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(3):660-665.
37. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98-104.
38. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-1596.
39. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2005;6(1):41-54.
40. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118(1):146-155.
41. Akalın H. Sepsis Sendromu. Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Dündar İH. (Editör). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul,231-239, 2004.
42. Seo MH, Choa M, You JS, et al. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1361-1369.
43. Kim MH, Choi JH. An Update on Sepsis Biomarkers. *Infect Chemother.* 2020;52(1):1-18.

44. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287. Published 2020 Jun 5.
45. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):12. Published 2013 May 10.
46. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter?. *J Trauma*. 2009;66(2):377-385.
47. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(6):597-604.
48. Huang W, Xiang H, Hu C, et al. Association of Sublingual Microcirculation Parameters and Capillary Refill Time in the Early Phase of ICU Admission [published online ahead of print, 2023 Mar 21]. *Crit Care Med*. 2023;10.1097/CCM.0000000000005851.
49. Thanakitcharu P, Charoenwut M, Siriwiwatanakul N. Inferior vena cava diameter and collapsibility index: a practical non-invasive evaluation of intravascular fluid volume in critically-ill patients. *J Med Assoc Thai*. 2013;96 Suppl 3:S14-S22.
50. Edited by J.-L. Vinced. Annual Update In Intensive Care and Emergency Medicine, Springer publishing, 2017
51. Shelley KH, Jablonka DH, Awad AA, Stout RG, Rezkanna H, Silverman DG. What is the best site for measuring the effect of ventilation on the pulse oximeter waveform?. *Anesth Analg*. 2006;103(2):.
52. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):200-206.
53. Yosunkaya A, Gök F. Yoğun Bakımda Hemodinamik Monitörizasyon. Türkiye klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2012;5:1-13.
54. Saito H, Kilpatrick C, Pittet D. The 2018 World Health Organization SAVE LIVES: Clean Your Hands Campaign targets sepsis in health care. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):499-501.
55. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211.
56. Nguyen SQ, Mwakalindile E, Booth JS, et al. Automated electronic medical record sepsis detection in the emergency department. *PeerJ*. 2014;2:e343. Published 2014 Apr 10.
57. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. Correction: The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225620. Published 2019 Nov 18.

58. Takır HB, Karakurt Z, Saltürk C, Kargın F, Balcı M, Öztaş S, Devran Ö, Öz E, Yalçınsoy M, Moçin ÖY, Adıgüzel N, Güngör G. Yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda total parenteral beslenme ve nozokomiyal enfeksiyonun mortaliteye etkisi. Sözlü Bildiriler 10. Ulusal dahili ve cerrahi yoğun bakım kongresi İstanbul, 2013.
59. Yıldız Ö. Sepsis Hastalarında Protokole Dayalı Yaklaşımın Başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma (*Uzmanlık Tezi*). Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD. Edirne 2010.
60. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, et al. Clinical predictors of early death from sepsis. *J Crit Care*. 2017;42:30-34.
61. Park M, Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, da Cruz Neto LM. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers?. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(1):47-52.
62. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017;317(3):301-308.
63. Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med*. 2020;48(3):e209-e218.
64. Gunes Ozaydin M, Guneyssel O, Saridogan F, Ozaydin V. Are scoring systems sufficient for predicting mortality due to sepsis in the emergency department?. *Turk J Emerg Med*. 2016;17(1):25-28. Published 2016 Dec 5.
65. Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):383-390.
66. Musikatavorn K, Thepnimitra S, Komindr A, Puttaphaisan P, Rojanasartikul D. Venous lactate in predicting the need for intensive care unit and mortality among nonelderly sepsis patients with stable hemodynamic. *Am J Emerg Med*. 2015;33(7):925-930.
67. Lee SW, Hong YS, Park DW, et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J*. 2008;25(10):659-665.
68. Puskarich MA, Kline JA, Watts JA, Shirey K, Hosler J, Jones AE. Early alterations in platelet mitochondrial function are associated with survival and organ failure in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2016;31(1):63-67.
69. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1990;18(6):585-589.
70. Seif D, Mailhot T, Perera P, Mandavia D. Caval sonography in shock: a noninvasive method for evaluating intravascular volume in critically ill patients. *J Ultrasound Med*. 2012;31(12):1885-1890.

71. Ilyas A, Ishtiaq W, Assad S, et al. Correlation of IVC Diameter and Collapsibility Index With Central Venous Pressure in the Assessment of Intravascular Volume in Critically Ill Patients. *Cureus*. 2017;9(2):e1025. Published 2017 Feb 12.
72. Gui J, Yang Z, Ou B, et al. Is the Collapsibility Index of the Inferior Vena Cava an Accurate Predictor for the Early Detection of Intravascular Volume Change?. *Shock*. 2018;49(1):29-32.
73. Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients?. *Crit Care*. 2015;19:400. Published 2015 Nov 13. doi:10.1186/s13054-015-1100-9
74. Pişkin Ö, Öz İİ. Accuracy of pleth variability index compared with inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8889.
75. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, et al. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(2):294-299.
- 76 Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, et al. Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):207-213.
77. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):958-964.

