

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU

**SEPSİSLİ OLGULARDA ATRİYAL VE BEYİN  
NATRIÜRETİK PEPTİT, TROPONİN I, C-REAKTİF  
PROTEİN DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. R. Tuba (YÜCEL) YILMAZ**

EDİRNE – 2007

## TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'daki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kazandığım meslek bilgisi ve ahlakımda en büyük paya sahip olan Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Zafer PAMUKÇU ve Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Işıl GÜNDAY, Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU, Doç.Dr. Dilek MEMİŐ, Doç.Dr. Alparslan TURAN, Doç.Dr. Ayşin ALAGÖL, Yard.Doç.Dr. M.Cavidan ARAR, Yard.Doç.Dr. Gaye KAYA, Uzm.Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŐAHİN, Uzm.Dr. Alkin ÇOLAK, Uzm.Dr. Mehmet İNAL ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>SEPSİS .....</b>	<b>3</b>
<b>NATRIÜRETİK PEPTİDLER .....</b>	<b>10</b>
<b>KARDİYAK TROPONİNLER .....</b>	<b>14</b>
<b>C-REAKTİF PROTEİN.....</b>	<b>14</b>
<b>AKUT FİZYOLOJİ VE KRONİK SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ</b>	
<b>APACHE II .....</b>	<b>14</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>16</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>28</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>37</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>49</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>41</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>EKLER</b>	

## KISALTMALAR

<b>ANP</b>	: Atriyal Natriüretik Peptit
<b>APACHE II</b>	: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II
<b>AMİ</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>BNP</b>	: Beyin Natriüretik Peptit
<b>cTnI</b>	: Kardiyak Troponin I
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>CNP</b>	: C- Tipi Natriüretik Peptid
<b>DNP</b>	: Dendroaspis Natriüretik Peptid
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL-2</b>	: İnterlökin 2
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarid
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal-pro-BNP
<b>PAK</b>	: Pulmoner Arter Kateteri
<b>pCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel karbondioksit
<b>SIRS</b>	: Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu
<b>SVEF</b>	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>SVFAK</b>	: Sol Ventrikül Fraksiyone Alan Kontraksiyonu
<b>SVSII</b>	: Sol Ventrikül Strok İş İndeksi

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Negrz Faktör- $\alpha$
<b>TSST-1</b>	: Toksik Şok Sendromu Toksin-1
<b>TXA<sub>2</sub></b>	: Tromboksan A2
<b>YB</b>	: Yoğun Bakım nitesi
<b>YDP</b>	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

## GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakımlarda infeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilmediği durumlarda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste, tıpkı miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay benzeri acil durumlarda olduğu gibi tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarını iyi bilmek, buna bağlı olarak erken dönemde tanımak ve tedaviye başlamak hayati önem taşır (1).

Sepsisteki bir hasta büyük olasılıkla çoklu organ yetmezliği ile kaybedilir. Hastaların yoğun bakıma ilk geldiklerindeki organ disfonksiyonunun şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetmezliği sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. Organ yetmezliğinin patogenezinde birçok faktör etkilidir ve tam olarak anlaşılabilmiş değildir (2).

Septik şokun hızlı tanısı, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde agresif desteğin (nutrisyon dahil) uygun antibiyotik tedavi ve gerekliyse uygun cerrahi girişim ile kombine edilmesi, septik şoklu hastaların tedavisinde temel noktalardır. Antibiyotiklerdeki son gelişmeler ve yoğun bakım tedavisi dışarıda tutulacak olursa ne yazık ki sepsis hala önemli mortalite oranına sahiptir (3).

Natriüretik peptid ailesi yapısal olarak bağlı 22-53 aminoasitli, vazodilatatör ve diüretik özellikleri olan ve kardiyovasküler homeostazda önemli rolleri bulunan vazoaktif peptidlerden atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) gibi çeşitli peptidler içerir. Natriüretik peptidlerin yararlı kardiyovasküler etkileri, ANP ve BNP'nin

septik hastaların kardiyak disfonksiyonunda patofizyolojik öneminin bulunabileceğini düşündürmektedir (4).

Sol ventriküler sistolik depresyon ve diyastolik dilatasyon ile karakterize uygunsuz miyokardiyal performans, septik şokun erken ve yaygın komplikasyonudur. Kardiyak troponinler I ve T akut miyokard infarktüsü (AMİ), anstabil anjina, akut göğüs ağrısı, miyokardit, kardiyak travma ve perioperatif kardiyak komplikasyonların prognostik değerinin kardiyak belirteçleridir. Artmış troponin konsantrasyonları artmış mortalite ile birlikte, sepsis ve septik şoklu hastaların plazmalarında saptanmıştır. Patofizyolojik mekanizma; klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ilişkiler ve septik şoktaki troponin konsantrasyonunun artışının prognostik önemi henüz iyi anlaşılamamıştır (5).

Çalışmamız, sepsisli olgularda ANP ve BNP, Troponin I cTnI ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile bu belirteçlerin sepsisin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### SEPSİS

Sepsis tanımlanması, tanı konulması ve tedavisi oldukça zor, buna karşın sık karşılaşılan ve yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Ciddi sepsis, septik şok ve sepsise bağlı organ disfonksiyonları koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerinde rastlanan ölümlerin hala en önemli nedenidir (6,7).

Sepsis “konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt” olarak tanımlanır. İnfeksiyona vücudun sistemik inflamatuvar yanıtı ile başlayan sepsis, ciddi sepsis ve septik şoka ve sonunda başlangıçtaki hasar bölgesinden uzaktaki organlarda önce işlev bozukluğu, takiben de organ yetmezliklerinin gelişmesine yol açarak hastanın kaybedilmesine neden olabilir (8,9). Sepsis bir hastalık olmaktan ziyade süregen bir sendromdur. Ciddi sepsis, septik şok, çoğul organ işlev bozukluğu sendromu ve çoğul organ yetmezliği gibi sepsisin ilerlemesi ile ortaya çıkan durumlar, sepsise yol açan temel bozukluğun süregen olarak ilerlemesi sonucu gelişirler ve sepsisin bu süregen doğası içinde ortaya çıkan daha ileri evrelerini oluştururlar. Sepsis ve daha ileri evrelerinin gelişmesinde rol oynayan bu temel patofizyolojik bozukluk, başlangıçtaki hasar bölgesinden uzakta bulunan organlarda da gelişen, enfeksiyona konağın kontrol altına alınamamış jeneralize bir inflamatuvar yanıtıdır ve endojen mediyatörlere bağlı olarak gelişir (8,9). “Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu: SIRS” adı ile bilinen bu jeneralize inflamatuvar yanıt eninde sonunda end-organ işlev bozukluğu ve/veya yetmezliği ile sonuçlanır. Sepsis ilerledikçe, yani ciddi sepsis, septik şok ve organ işlev bozuklukları geliştikçe mortalite ve morbidite de artmaktadır (10,11). Bu nedenle sepsis tanısının, olabildiğince erken konulması

önemlidir. Şok veya organ işlev bozukluğu gelişmeden tanı konulması, infeksiyon kaynağının hızla araştırılmasına, antibiyoterapiye erken başlanmasına, cerrahi drenaj veya debridman gerektiren hastalarda ise drenaj ve debridmanın erken yapılmasına olanak sağlar. Açıktır ki sepsis ve ilişkili durumlarda, yatak başında hekime hızla tanı konulmasında yardımcı olacak, herkes tarafından kabul görmüş tanı kriterlerine gereksinim vardır. Bu tip kriterler aynı zamanda, epidemiyolojik çalışmalar ve diğer araştırmalarda hastaların çalışmaya kabul edilmesinde standardizasyon sağlanması açısından da gereklidir (12).

### **Epidemiyoloji**

Sepsis gelişen hastalarda sıklıkla altta yatan başka bir hastalık olduğu ve klinik bulgulardan en az sepsis kadar bu hastalıkta sorumlu olabileceği için sepsisin tanısının konması çoğu kez güçtür ve insidansı tam olarak saptanamamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde sepsis insidansı her yıl artmaktadır. ABD'de yayınlanan çalışmada 1979 yılında 100.000'de 73.6 iken, 1987 yılında 100.000'de 175.9 olarak verilmiştir (13). Diğer bir çalışmada ise ABD'de 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis olgusu izlendiği bildirilmiştir (14).

Ülkemizde bir yoğun bakım ünitesinde 1997 yılında yapılan bir yıllık çalışmada nazokomiyal sepsis oranı %33.1, 1999-2002 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise nazokomiyal bakteriyemi/sepsis oranı %12.4-21.5 arasında bulunmuştur (15).

Sepsis olgularının çoğu hastane ortamında gelişmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı girişimsel teknikler, dış ortama duyarlı olan dokular için zedeleyici ortam oluşturmakta ve sepsise zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle infeksiyon riski taşıyan her türlü girişim sepsis riskide taşımaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların en sık rastlanan ölüm nedeninin sepsis olduğu bildirilmektedir (16,17).

### **Etyoloji**

Septik süreci başlatan mikrobiyolojik etkenlerin bilinmesi, sepsis fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması yanında olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde de önemlidir. Vücudun doğal immünitesi tarafından algılanan ve tanınan bakteri ürünlerine, patojen-bağımlı moleküler yapılar [Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)] denir (18). Bu yapılar içerisinde en önemlisi lipopolisakkarid (LPS)'dir.

Gram-negatif bakteri hücre duvarında var olan LPS (endotoksin olarak da bilinir) septik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde etkin rol oynar. LPS üç farklı yapıdan oluşur

(19). O-polisakkarid zinciri molekülün dış yüzeyinde bulunur ve her bakteri türü için spesifik özellikler taşır. O-polisakkarid tek başına inflamatuvar bir reaksiyon oluşturamaz. Ancak koruyucu özelliklere sahip immünglobulin M sentezine neden olur. LPS'nin orta kısmında hegzoz ve heptoz şekerler vardır. Son olarak lipid A kısmı LPS'nin etkilerini oluşturan üçüncü yapısıdır. Lipid A kısmı LPS'nin bakteri duvarına yapışmasında da önemli rol oynar (2).

Gram-pozitif bakterilerde endotoksin yoktur, ancak hücre duvarında peptidoglikan ve lipoteikoik asit içerir. Bu iki moleküler yapı hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğindedir ve inflamasyonu artırıcı (pro-inflamatuvar) özellik gösterir (19). Bazı gram-pozitif bakteri ekzotoksinlerinin septik şoka neden oldukları bilinmektedir. En iyi bilinen örnekleri toksik şok sendromuna neden olan *Staphylococcus aureus*'ün ekzotoksini toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1) ve *Streptococcus pyogenes*'in pirojenik ekzotoksini. Bu ekzotoksinler herhangi bir ön uyarı olmadan ortaya çıkar ve yüksek mortaliteye neden olur. Toksik şok sendromları septik şokun en akut ve ağır klinik tablolarıdır (20).

Gram-pozitif bakterilerin süperantijenik toksinleri LPS'ye olan aşırı duyarlılığı artırmaktadır. Stafilokoksik bir toksin olan TSST-1'in, tavşanlarda LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat arttırdığı gösterilmiştir (20). Öte yandan, LPS'nin TSST-1 ile eş zamanlı enjeksiyonu, her birinin tek başına enjeksiyonundan daha fazla oranda tümör nekroz faktörü (TNF) salınımına neden olmaktadır. Bu nedenle herhangi bir hastada var olan enfeksiyon gram-pozitif bakteriler nedeniyle ortaya çıkmış olsa dahi LPS'lerin olası etkileri göz ardı edilmemelidir (2).

Deneysel araştırmalarda diğer bazı bakteri ürünlerinin de proinflamatuvar etki göstererek şok benzeri tablo oluşturabildikleri gösterilmiştir. Flagellin ve curli gibi hücre duvar ürünleri bunlara örnek olarak verilebilir (21,22).

## **Tanımlar**

Sepsis ve benzeri tablolar için tanımlama ve derecelendirme yapmak zordur. Bu konudaki bilgilerimiz arttıkça yeni tanımlamalar, eklemeler ve çıkarmalar yapılması gerekecektir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS); organizmanın hasara gösterdiği abartılı yanıtıdır (8). Bir dizi enfeksiyon ve enfeksiyon dışı etken SIRS benzeri bir tabloya neden olabilir (1). SIRS terimi "septik" gibi görünen fakat infekte olmayan hastaların, sepsisten farklı bir şekilde tanımlanabilmesi için önerilmiştir. SIRS, bir "tetikleyici-medyatör-yanıt" dizisinden oluşur. SIRS kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 2001 yılındaki Uzlaş

Toplantısı'na göre bu kriterlerden iki ya da daha fazlasının mevcut olması ile SIRS tanısı kolayca konabilir (8,23,24).

**Tablo 1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri (1)**

1. Vücut sıcaklığı  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$
2. Kalp hızı  $>90/\text{dk}$
3. Solunum hızı  $>20/\text{dk}$  veya  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
4. Beyaz küre sayısı  $>12,000/\text{mm}^3$  veya  $<4,000/\text{mm}^3$

Sepsis; infeksiyonla birlikte SIRS varlığıdır. 2001 yılındaki uzlaşma toplantısında infeksiyon; normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmıştır (25).

Ağır sepsis; organ yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu/kaybı ile seyreden sepsistir. Ağır sepsis koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir (1).

Septik şok; sepsiste olan bir hastada başka bir nedene bağlı olmayan ve sıvı tedavisine yanıtızsız hipotansiyon olarak tanımlanır. Hipotansiyon, sistolik arteriyel basıncının 90 mmHg'nin altında olması, ortalama arteriyel basıncının 60 mmHg'nin altında olması veya kan basıncının normal değerinden 40 mmHg kadar düşmesi olarak tanımlanır (8).

Çoklu organ yetmezliği; sepsis hastalarında tablo ağırlaştıkça organ fonksiyon bozuklukları bir diğer söylemle organ yetmezlikleri gelişir. Eğer birden fazla organ sistemi fonksiyonlarını kendiliğinden gerçekleştiremiyorsa çoklu organ yetmezliğinden bahsedilir (26).

**Patogenez**

Sepsis esas olarak sistemik inflamatuvar yanıttır. Sepsiste konağın pasif olmadığı, endojen inflamatuvar mediyatörlerin organ hasarlanmasındaki rolleri, noninfeksiyöz tetiklenmelerle de aynı inflamatuvar yanıtın ortaya çıkabildiği ve infeksiyon eradike edilse bile klinik yanıtın sürebildiği saptanmıştır. Sepsis kriterleri içinde tanımlanan hasta grubunun tedaviye aynı şekilde yanıt vermeyen, heterojen bir grup olduğu sonucuna yıllar içinde varılmış ve genetik polimorfizmlerin mortaliteyle ilişkileri ortaya konmaya başlanmıştır (25).

## **Patofizyoloji**

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Organizmada görülen hemodinamik, metabolik ve immün değişiklikler hücreler arası sinyal iletimde rol alan medyatörler ve sitokinler aracılığı ile olmaktadır (27).

Lipopolisakkaridin septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir (27). CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımda da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır (2,28).

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücreli immunitiyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücreler klasik proinflatuar sitokinleri salarak [interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF gibi] kilit rol oynar. TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. LPS ortaya çıkmasından 30 ile 90 dk içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid medyatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. "High Mobility Group B1 (HMGB1)", makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e göre sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar. Bu yapının bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilebilmiştir (28,29)

Son yıllarda sepsis fizyopatolojisinin aydınlatılmasında en önemli gelişme koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır. Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu tür hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür (30). Koagülasyon yolları ve mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder ve protrombin trombine ve nihayetinde fibrojenden fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetmezlik söz konusudur. Bu olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında azalma söz konusudur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir (30).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, medyatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır.

Pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A, Streptokoklarla oluşan bazı infeksiyonlarda şok, erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı görülür.

Bu tablo streptokoksik toksik şok sendromu olarak isimlendirilmektedir. Pirojenik ekzotoksin, insan ve hayvan çalışmalarında, ateş oluşturmaktadır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B'nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 sentezini başlattığını göstermiştir. Bu da TNF- $\alpha$ 'nın, streptokok toksik şok sendromulu hastalarda ateş, şok ve doku hasarında önemli mediatör olduğunu desteklemektedir. Etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijen endotoksindir. Endotoksin mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri de aktive eder. Bu hücrelerle koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemide aktive olur (31).

Sepsiste rol alan hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerinde etkilidir. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca kompleman kaskadının aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirek yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Bunlar entotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca orada organ yetmezliği gelişir. Eğer birçok yerde endotel hasarı oluşur ise, bu multi organ yetmezliği ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim gelişir ve hasta ölür. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (31).

Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve diğer endojen mediatörler kontakt ve koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII) plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür, bunu pıhtılaşma izler. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan YDP tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. YDP, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli hastalarda ölüm YDP olanlarda %77, YDP olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (31).

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif, bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir. Değişik klinik çalışmalarda, gram negatif sepsis, *Streptococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus pneumoniae* sepsislerinde şok görülmektedir (31).

Sepsiste açığa çıkan mediatörlerin birçoğu prostaglandin I<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>, histamin gibi vazoregülatördürler. Son yıllarda, sepsiste güçlü vazoregülatuvar rol oynayan iki yeni mediatör tanımlanmıştır. Endotelden salınan gevşetici faktör, düz kası gevşetir, Endothelin-1 ise kuvvetli vasokonstrüktördür (31).

Sepsiste gelişen fizyopatolojik olaylar sonucu vazo aktif mediatörler salınır. Bunların etkisi ile sistemik damar direnci azalır. Bu da dokulara giren kan akımının azalmasına neden olur (31).

### **Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular**

Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu'na yol açan etken ister gram-negatif, isterse gram-pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olan bu durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir. Erken tanı için hastanın yüksek sepsis riski taşıyıp taşımadığına dikkat edilmelidir. SIRS'na sistemik bakteriyel bir enfeksiyonun neden olduğunu düşündüren belirti ve bulgular ve komplikasyonlar olarak iki gruba ayırabiliriz (32).

#### 1- Primer belirti ve bulgular

- a- Ateş,
- b- Titreme,
- c- Hiperventilasyon,
- d- Hipotermi,
- e- Cilt lezyonları,
- f- Mental durumda akut değişiklik.

Bunlar yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Ancak bu bulgularla karşılaşınca hastanın sepsis yönünden değerlendirilmesi ve kültürlerinin alınması gerekir.

#### 2- Komplikasyonlar:

- a- Hipotansiyon,
- b- Kanama,
- c- Lökopeni,
- d- Trombositopeni,
- e- Organ yetmezliği;
  - Akciğer (siyanoz, asidoz)
  - Böbrek (oligüri, asidoz)
  - Karaciğer (sarılık)
  - Kalp (konjestif kalp yetmezliği)

Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur. Hipotansiyon, kanama, hipoksi, asidoz, sarılık gibi komplikasyonlar bizi tanıya götüren ilk bulgular olabilir. Öte yandan, hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden de önce ortaya çıkabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların izlemi sonucunda mental durumda değişiklik ve hiperventilasyonun ilk klinik bulgular olduğu anlaşılmıştır. Sepsiste en erken ortaya çıkan metabolik değişiklik ise respiratuar alkalozdur. Bakteriyel, viral, fungal ve hatta parazitik septik tablolarda cilt bulguları ortaya çıkabilir. Gram-pozitif mikroorganizmalar, selülitin yanısıra eritrojenik toksinlere bağlı yaygın bir eritrodermiye yol açabilirler. Ayrıca gram-negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde de cilt lezyonları gelişebilir. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi için patognomonik cilt lezyonu *ektima gangrenozum*dur. Bu lezyonlar yuvarlak veya oval, 1-5 cm çapında, vezikül şeklinde başlayan ancak kısa sürede nekrotik ülsera dönüşen bir alanı çevreleyen bir deriden bir kabarıklık halka ya da eritemden oluşur. *Pseudomonas* bakteriyemilerin %5-25'inde görülür. Basillerin doğrudan doğruya vasküler invazyonuyla gelişir. *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* septisemilerinde de cilt lezyonu gelişir (32).

## NATRIÜRETİK PEPTİDLER

1981 yılında De Bold ve ark. (33), sıçanlarda atriyal ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit ettiği zaman, bu keşif bilim adamlarınca büyük heyecanla karşılandı. Çünkü kalp ile böbrek arasında böyle bir humoral bağlantının varlığı uzun süredir tahmin ediliyordu. De Bold'un raporları kalbin endokrin rolüne yönelik yoğun araştırmaları başlattı. Bunlar, yapısal olarak benzer, fakat genetik olarak ayrı peptidler olan natriüretik peptidler ailesinin tanımlanmasına yol açtı.

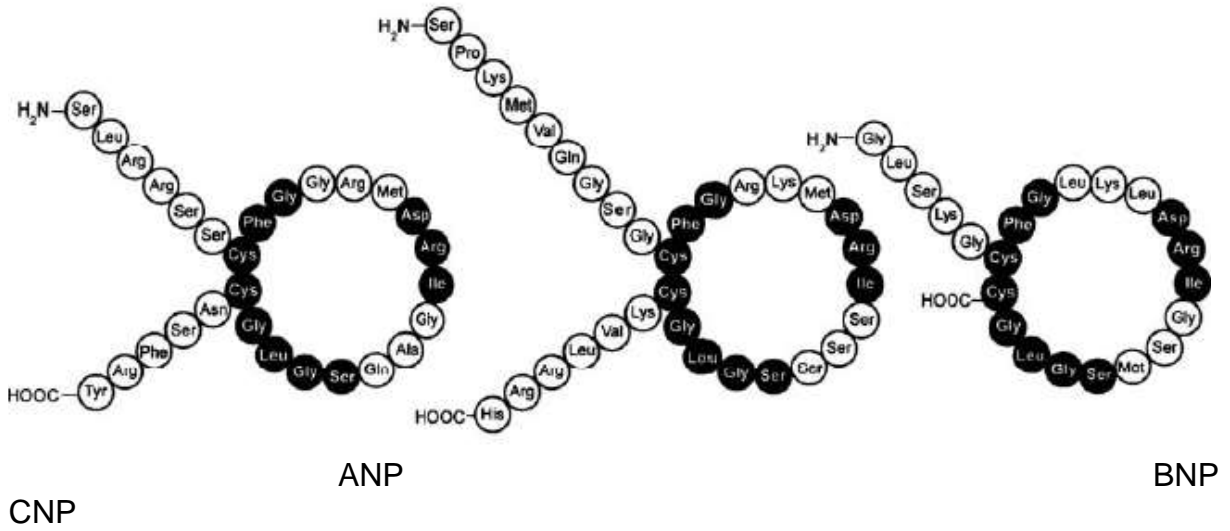
Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir (34). Natriüretik peptid ailesi, benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır; atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP). Her biri için öncü hormon, ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır (35).

Beyin natriüretik peptit ismi yanıltıcıdır. Çünkü dolaşımdaki BNP kalpten köken alır ve bu peptidin en yüksek konsantrasyonları ventrikül myokardı içinde bulunur. Bu peptid ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için BNP olarak isimlendirilmiştir (36).

Atriyal natriüretik peptit, esas olarak atriyal dokuda üretilmekle beraber, az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerde salgılanmaktadır. Ayrıca fetal ve neonatal ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde de tespit edilmiştir. BNP ventrikül

myokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. C tipi natriüretik peptit (CNP) ise, vasküler endotel hücrelerinde, beyin, hipofiz anterior lobunda ve böbreklerde salgılanmaktadır (35).

Natriüretik peptitler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir. Farklı yan peptid yapıları, söz konusu peptitlerin farklılıklarını ve özelliklerini sağlarlar (Şekil 1).



Şekil 1. ANP, BNP, CNP'nin moleküler yapısı (35)

Atriyal natriüretik peptit ve BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. CNP ise vasküler dokular üzerine vazorelaksan ve antiproliferatif etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır. Yakın zamanda yeşil mamba yılanı zehirinden elde edilen ve bu ortak yapıyı içeren, ailenin yeni üyesi DNP'dir. Ama henüz insanlarda DNP'nin endojen varlığının olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Gastrointestinal sistem mukozasında su ve tuz transportundan sorumlu olduğu sanılmaktadır (37).

### Atriyal Natriüretik Peptit Sekresyonu

Atriyal natriüretik peptit temel olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventrikül dokusundan da köken alır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca, bazı hormonlar (arjinin, vazopressin, katekolaminler) ANP sekresyonunu doğrudan stimüle eder. ANP, atrial kardiyomyositler içerisindeki granüllerde depolanır. ANP salınımının düzenlenmesi, temel olarak hormon sekresyonunda olduğu gibidir. Sekresyonu

takiben, 126 aminoasit dizisine sahip proatrial natriüretik peptid (pro-ANP) membrana bağlı proteaz tarafından (atriopeptidaz) 98 aminoasitten (amino-terminal uç) ve 28 aminoasitten (karboksi-terminal uç) oluşan iki fragmana parçalanır. 28 aminoasitten meydana gelen C-terminal-ANP fizyolojik olarak aktif hormondur (35,38).

### **Beyin Natriüretik Peptit Sekresyonu**

Beyin natriüretik peptidin temel kökeni ventriküllerdir. Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği, BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasitten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProANP'nin aksine, proBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (35,38).

Ailenin üçüncü üyesi CNP'nin aynı öncül pro-CNP'nin derivasyonu olan 22 aminoasit ve 53 aminoasit dizisi ihtiva eden iki tipi vardır. 22 aminoasit tipinin plazma konsantrasyonu daha yüksektir ve daha potenttir (35,38).

### **Natriüretik Peptid Reseptörleri**

Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler aracılık eder. Üç tip natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları siklik guanozin monofosfattır. NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptid yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. NPR-C, natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmayan üçüncü reseptör tipidir. Bunun dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazma natriüretik peptidlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Natriüretik peptidlerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir (35,38).

Natriüretik peptidlerin bağlanmasıdan sonra, ligant-reseptör kompleksi hücre içine girer ve natriüretik peptidler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptidleri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur. Bu enzime en yüksek afiniteyi CNP gösterir, onu ANP ve BNP izler (35,38). Bununla birlikte, nötral endopeptidazın düzenlediği yıkımın BNP'nin baskın metabolik yolu olduğu görülmektedir. En kısa biyolojik yarı ömür, ANP için (yaklaşık 3 dakika) bildirilmiştir ve bunu 20 dakikalık yarılanma ömrüyle BNP izler. ANP ve BNP'nin N-terminali pro-ANP yaklaşık 1 saat, N-terminali pro-BNP halen net olarak bilinmemekte, 1-2 saat olarak tahmin edilmektedir (35).

### **Kardiyak Natriüretik Peptid Sisteminin Fizyolojisi**

Atriyal natriüretik peptit ve BNP, renin anjiotensin aldosteron sistemi'nin antagonistleridir. Mineralokortikoidlerin ve tuzun uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vücut savunmasında önemli bir role sahiptirler. Bu yüzden bunlar kan basıncının, kan hacminin ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde büyük işlev görürler. Natriüretik peptidler vücudu fazla tuz ve su birikimine karşı savunurlar, vazokonstrüktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederlerken vasküler gevşemeyi aktive, sempatik akışı inhibe ederler. ANP üretiminin genetik kaybı veya NPR-A reseptörünün yıkımı, hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi ile sonuçlanır (39).

Renin anjiotensin aldosteron sistemi, vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve sıvı dengesini sağlar, böylece kan basıncını düzenler. Fizyolojik antagonistleri olarak ANP ve BNP, tuz ve su yüklenmesi veya yükselmiş kan basıncını ilgilendiren durumlarda bu sistemlere karşı koyarlar. Bunlar adrenokortikotropik hormon salınımını ve santral sinir sistemi içerisinde sempatik sinir sistemini inhibe eder ve periferik olarak glomerüler filtrasyon hızını, diürezi ve natriürezi artırır iken, sistemik vasküler direnci ve plazma hacmini kalbi akut hacim yüklenmesinden korumak için azaltırlar (39).

Sağlıklı bebeklerde plazma BNP düzeyleri, doğumdan hemen sonra zirve yapmakta ve 3 ay içinde erişkin düzeylere ulaşmaktadır. Doğum sırasında, perinatal dolaşım değişiklikleri sol ventrikül volüm ve basıncındaki artma, BNP sentez ve salınımının artmasına neden olmaktadır (40).

Beyin natriüretik peptit düzeyleri yaşlılarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda BNP düzeylerinin erkeklerde biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır (41,42).

### **KARDİYAK TROPONİNLER**

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin I (cTnI) , Troponin T, Troponin C (43).

Troponin I, aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T, tropomiyoze bağlanır. Troponin C troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Troponin T ve cTnI iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle kardiyak Troponin T (cTnT) ve cTnI kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir. Buna karşılık cTnC düz kastaki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğe sahip değildir (44).

Kardiyak troponinler, myosit hücresi içinde iki havuzda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak buldukları havuzdur ve myokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Bu birinci havuz total troponinlerin %3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan ikinci havuz, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci havuz nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır (45).

### **C-REAKTİF PROTEİN**

C-Reaktif protein inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan akut faz proteinidir. CRP, inflamasyon, infeksiyon sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel ve viral infeksiyon ayırımı yapmaktada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak özgüllüğü düşüktür, plazma düzeylerindeki artış 24 saati bulabilmektedir, lokal infeksiyonlarda da artış görülebilmekte ve bazen sepsis şiddetini belirlemede yetersiz kalabilmektedir. İnfeksiyon tablosu yatışsa bile günlerce düzeyi yüksek kalabilmektedir. İnfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da yükselebilmektedir (46).

### **AKUT FİZYOLOJİ VE KRONİK SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ-APACHE II**

Knaus ve ark. (47) tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur. Orijinal prototipin revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanmaktadır. Kayıt edilen parametreler hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Bu skor hastalık spesifik mortalite ihtimalini (APACHE II tahmin edilen ölüm riski) hesaplamak için 34 kabul tanısı sınıfından birine uygulanır. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir (48).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'un onayı alınarak klinik prospektif olarak çalışmaya başlandı (Ek 1). Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'nde yatan sepsis, ağır sepsis, septik şok gelişmiş 18 yaş üstü hastalar üzerinde gerçekleştirildi. YBÜ'nde yatırılan olgularda bakteri odağı tespit edildikten sonra "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee"(1) göre en az iki bulgunun bulunması sepsis olarak kabul edildi. Bu kriterler; vücut ısısının  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$ , kalp atım hızının  $\geq 90$  dk olması, solunum sayısının  $\geq 20$  dk olması veya  $\text{paCO}_2$ 'nin 32 mmHg altında olması, lökosit sayısının  $\geq 12.000 \text{ mm}^3$  veya  $< 4.000 \text{ mm}^3$  olması yada kan tablosunda %10'un üzerinde immatür nötrofil (bant formu) bulunmasıdır.

Her iki cinsiyetten 22-93 yaşları arasında toplam 40 (28 erkek, 12 kadın) erişkin hasta çalışmaya alındı. YBÜ'ne alınan sepsisli olgular mekanik ventilatöre bağlandı ve kontrollü solunuma tabi tutuldu; hastaların ventilatör parametreleri, pozitif ekspirasyon sonu basınçları ve inspire edilen oksijen konsantrasyonları ayarlandı. Antibiyotik tedavisine kültür sonucunda yapılan antibiyogram ile karar verildi. Olgular normoventile edildi ve pulmoner atelektaziyi önlemek için olgulara gerektiğinde ekspiryum sonu pozitif basınç (4-6  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) uygulandı. Bütün hastalara subklavian ven yolu ile santral venöz katater (Braun, Certofix trio V 720 7Fx8) yerleştirildi ve radial arter kanülü takılarak invaziv (arteryel line kit: Abbott,

Monitoring Kit Transpac® IV) ortalama arter basınçları (OAB) ölçüldü. Arteriyel kan örnekleri alınarak pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> (Medica Easy Blood Gas, Massachusetts, USA) Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda değerlendirildi. OAB, kalp atım hızı (KAH) nazofaringeal vücut ısısı monitorize edildi (Mindray 7200) ve saat başı kaydedildi.

Normovolemi (SVB 5-10mmHg) ve normal kolloid osmotik basınç (albumin>3gr/dL), albumin ve kan transfüzyonları ile korundu (Hb>11gr/dL). Nutrisyona normal olarak hastanın YBÜ'ne kabul edildiği gün içinde başlandı. Kan glukoz düzeyi, gerektiğinde kısa etkili insülin kullanılarak 90-110mg/dL arasında tutuldu.

Sepsisli olgularda, ANP, BNP, C-reaktif protein ve Troponin I değerleri için hastaların YBÜ'ne alındığı gün, 2.gün ve taburcu edildiği veya exitus olduğu gün (son gün) kanları alınarak iki ayrı tüpte santrifüj edildi. EDTA'lı tüpe alınan venöz kan örnekleri 4 °C'de 5 dakika süreyle 2000 devir/dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazmaları, ileride ANP ve BNP çalışılmak üzere -20 °C'de donduruldu. Diğer kan örnekleri antikoagülan ilave edilmemiş kuru tüpe alındıktan sonra biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 10 dk. süresince santrifüj edildi. Ayrılan plazma yine -20°C'de saklandı. Hedeflenen sayıya ulaşıncaya, çalışmadan önce bütün örneklerin oda sıcaklığına (15-18 °C) gelmeleri beklenerek dikkatli bir şekilde çevrilerek karıştırıldı. Bütün serumlar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı gün incelendi.

Shionoria ANP ve BNP, insan plazmasında kantitatif ANP ve BNP tesbiti için immünoradyometrik assay kitleridir. Sistem, antijenin farklı parçalarını tanımlayan ve aşırı antikorun kullanıldığı bir reaksiyona dayanır. Test tüpleri, bağlayıcı antikorun aşırı bir miktarı ile kaplanmış bir haldedir. Diğer antikor radyoaktif madde ile işaretlenmiş ve sıvı halde bulunur. İmmünoreaksiyondaki tüm antijenler tüp içindeki bağlayıcı antikor ve işaretli antikor ile bağlanır. Bu bağlanma sonrasında sandwich adı verilen bir immüno kompleks ortaya çıkar. İşlem sonrasında bu kompleks Gamma Counter'de 60 sn sayılarak test sonucu bulunur. Bu yöntem ile ölçülebilen en düşük ANP ve BNP değerleri sırasıyla 1,02 pg/mL ve 0,51 pg/mL, en yüksek ANP ve BNP değerleri sırasıyla 1165,32 pg/mL ve 1373,79 pg/mL olarak, Trakya Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda ölçüldü.

Liaison® troponin I, insan serumunda kantitatif cTnI tesbiti için immünoluminometrik assay'dir. Çalışmamızda Liaison® troponin I'de, sandwich tekniği ile iki alanlı immünoluminometrik assay'de monoklonal antikor solid faz (manyetik partiküller) kaplaması için, poliklonal antikorlar ise kalanlar için kullanıldı (Diasporin S.P.A., Saluggia, Italy). Bu yöntem ile ölçülebilen en düşük ve en yüksek cTnI değerleri sırasıyla 0,009 ng/mL ve 11,1 ng/mL olarak, Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda ölçüldü.

C-Reaktif protein Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvar'ında nefelometrik olarak ölçüldü (Immage Systems, Beckman Coulter Inc., Fullerton, Ca, USA). Bu yöntemle ölçülebilen en düşük ve en yüksek CRP değerleri sırasıyla 0,69 mg/dL ve 29,9 mg/dL idi.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmamızdaki istatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Lisanslı programı olan Statistica 7.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Yaşayan ve ölen grupların değerlerinin karşılaştırmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası farklılığını araştırma için ki-kare testi kullanıldı. Grupların kendi içinde tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırmalarında Freidman testi, anlamlı bulunduğunda farklılığın hangi ölçümler arası olduğunu belirlemede Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Günlere göre değişkenlerin ölümü kestirmedeki gücü (eğri altında kalan alan) İKE (Receiver Operating Characteristics) analizi kullanılarak belirlendi. İKE analizi sonucunda her bir değişken için cut-off noktaları belirlenerek sözkonusu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 2’de görülmektedir. 40 hastanın 20 kişilik bölümü Yaşayan grubunu (grup I), kalan 20 kişilik bölümü de Yaşamayan grubunu (grup II) oluşturdu.

Olguların erkek kadın oranı (E/K) sırasıyla, Grup I’de 14/6; Grup II’de 14/6 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Olguların yaş (yıl) ortalamaları sırasıyla Grup I’de  $60,90 \pm 16,84$ ; Grup II’de  $65,35 \pm 18,04$  olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2. Olguların demografik özellikleri (ort  $\pm$  SD)**

	Grup I	Grup II	p
Cins E\K	14/6	14/6	1,000*
Yaş (yıl)	$60,90 \pm 16,84$	$65,35 \pm 18,04$	0,425**

\* Analizde kullanılan yöntem ki-kare testi

\*\* Analizde kullanılan yöntem t testi

### NATRIÜRETİK PEPTİT DÜZEYLERİ

### Atriyal Natriüretik Peptit

Grup I ve Grup II'de sırası ile 0. gün 23,96±29,93 pg/mL, 70,00±49,54 pg/mL; 2. gün 10,06±6,03 pg/mL, 138,85±143,15 pg/mL; son gün 6,68±100,98 pg/mL, 375,70±262,66 pg/mL değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I'de Atriyal Natriüretik Peptit değerleri,

**Tablo 3. Gruplara göre Atriyal Natriüretik Peptit değerleri (Ort±SD)**

	<b>0.gün (pg/mL)</b>	<b>2.gün (pg/mL)</b>	<b>Son gün (pg/mL)</b>
<b>Grup I</b>	23,96±29,93	10,06±6,03	6,68±100,98
<b>Grup II</b>	70,00±49,54	138,85±143,15	375,70±262,66
<b>p*</b>	=0,001	<0,001	<0,001

\*Analizde kullanılan yöntem Mann Whitney U testi

Grup II'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0,001, p<0,001, p<0,001) (Tablo 3).

Grup I'de günler arasında ANP değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Bu farklılık Grup I'de 0. gün ANP değerlerinin 2. günden (p<0,001) ve son günden (p<0,001) yüksek olmasından ve 2. gün ANP değerlerinin son günden(p<0,001) yüksek olmasından kaynaklanmıştır. Grup II'de günler arasında ANP değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Bu farklılık Grup II'de 0. gün ANP değerlerinin 2. günden (p<0,001) ve son günden (p<0,001) düşük olmasından ve 2. gün ANP değerlerinin son günden (p<0,001) düşük olmasından kaynaklanmıştır.

### Beyin Natriüretik Peptit

Grup I ve Grup II'de sırası ile 0. gün 13,72±12,95 pg/mL, 254,78±308,62 pg/mL 2. gün 7,20±5,85 pg/mL, 383,22±307,19 pg/mL son gün 4,51±4,64 pg/mL, 696,47±340,33 pg/mL değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I'de Beyin Natriüretik Peptit değerleri, Grup II'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001) (Tablo 4). Grup I'de günler arasında BNP değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Bu farklılık Grup I'de 0. gün BNP değerlerinin 2. günden (p=0,002) ve son günden (p=0,001) yüksek olmasından ve 2. gün BNP değerlerinin son günden (p=0,002) yüksek olmasından kaynaklanmıştır. Grup II'de günler arasında BNP değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Bu farklılık Grup II'de 0. gün BNP değerlerinin 2. günden (p<0,001) ve son günden

( $p<0,001$ ) düşük olmasından ve 2. gün BNP değerlerinin son günden ( $p=0,001$ ) düşük olmasından kaynaklanmıştır.

**Tablo 4. Gruplara göre Beyin Natriüretik Peptit değerleri (Ort+SD)**

	<b>0.gün (pg/mL)</b>	<b>2.gün (pg/mL)</b>	<b>Son gün (pg/mL)</b>
<b>Grup I</b>	13,72±12,95	7,20±5,85	4,51±4,64
<b>Grup II</b>	254,78±308,62	383,22±307,19	696,47±340,33
<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Analizde kullanılan yöntem Mann Whitney U testi

### **TROPONİN I DÜZEYLERİ**

Grup I ve Grup II’de sırası ile 0. gün 0,24±0,56 ng/mL, 0,19±0,48 ng/mL 2. gün 0,04±0,07 ng/mL, 0,16±0,38 ng/mL son gün 0,02±0,01 ng/mL, 0,78±2,48 ng/mL değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I’de Troponin I değerleri, Grup II’ye göre 0. gün için anlamsız bulundu ( $p=0,429$ ). Grup I’de Troponin I değerleri, Grup II’ye göre 2. ve son gün anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 5). Grup I’de günler arasında Troponin I değerleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Bu farklılık Grup I’de 0. gün Troponin I değerlerinin 2. günden ( $p<0,001$ ) ve son günden ( $p<0,001$ ) yüksek olmasından ve 2. gün Troponin I değerlerinin son günden ( $p=0,001$ ) yüksek olmasından kaynaklanmıştır. Grup II’de günler arasında Troponin I değerleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Bu farklılık Grup II’de 0. gün Troponin I değerlerinin 2. günden ( $p=0,014$ ) ve son günden ( $p<0,001$ ) düşük olmasından ve 2. gün Troponin I değerlerinin son günden ( $p=0,001$ ) düşük olmasından kaynaklanmıştır.

**Tablo 5. Gruplara göre Troponin I değerleri (Ort+SD)**

	<b>0.gün ng/mL</b>	<b>2.gün ng/mL</b>	<b>Son gün ng/mL</b>
<b>Grup I</b>	0,24±0,56	0,04±0,07	0,02±0,01
<b>Grup II</b>	0,19±0,48	0,16±0,38	0,78±2,48/mL

<b>p*</b>	<b>=0,429</b>	<b>=0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
-----------	---------------	---------------	------------------

\*Analizde kullanılan yöntem Mann Whitney U testi

### **C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ**

Grup I ve Grup II'de sırası ile 0.gün 10,31±10,50 mg/dl, 10,24±7,11 mg/dl, 2.gün 5,70±2,97 mg/dl, 11,93±7,15 mg/dl son gün 2,68±2,40 mg/dl, 14,57±7,47 mg/dl değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I'de Grup II'ye göre 0. gün C Reaktif protein (CRP) değerleri anlamsız bulundu (p=0,579). Grup I'de Grup II'ye göre 2. ve son gün değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0,003, p<0,001) (Tablo 6). Grup I'de günler arasında CRP değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Bu farklılık Grup I'de 0. gün CRP değerlerinin 2. günden (p<0,001) ve son günden (p<0,001) yüksek olmasından ve 2. gün CRP değerlerinin son günden (p<0,001) yüksek olmasından kaynaklanmıştır. Grup II'de günler arasında CRP değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001).

Bu farklılık Grup II'de 0. gün CRP değerlerinin 2. günden (p=0,012) ve son günden (p=0,011) düşük olmasından ve 2. gün CRP değerlerinin son günden (p=0,021) düşük olmasından kaynaklanmıştır.

**Tablo 6. Gruplara göre C-Reaktif Protein değerleri (Ort+SD)**

	<b>0.gün mg/dl</b>	<b>2.gün mg/dl</b>	<b>Son gün mg/dl</b>
<b>Grup I</b>	10,31±10,50	5,70±2,97	2,68±2,40
<b>Grup II</b>	10,24±7,11	11,93±7,15	14,57±7,47
<b>p*</b>	<b>=0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Analizde kullanılan yöntem Mann Whitney U testi

### **AKUT FİZYOLOJİ VE KRONİK SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ II**

Grup I ve Grup II'de sırası ile 0.gün 19,40±3,57, 23,35±4,67, 1.gün 16,35±3,36, 25,80±5,18, son gün 12,90±2,75, 35,70±6,23 değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I'de APACHE II değerleri, Grup II'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0,012, p<0,001, p<0,001) (Tablo 7). Grup I'de günler arasında APACHE II değerleri anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Bu farklılık Grup I'de 0. gün APACHE II değerlerinin 2. günden

( $p<0,001$ ) ve son günden ( $p<0,001$ ) yüksek olmasından ve 2. gün APACHE II değerlerinin son günden ( $p<0,001$ ) yüksek olmasından kaynaklanmıştır. Grup II'de günler arasında APACHE II değerleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Bu farklılık Grup II'de 0.gün

**Tablo 7. Gruplara göre Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II değerleri (Ort+SD)**

	<b>0.gün</b>	<b>1.gün</b>	<b>Son gün</b>
<b>Grup I</b>	19,40±3,57	16,35±3,36	12,90±2,75
<b>Grup II</b>	23,35±4,67	25,80±5,18	35,70±6,23
<b>p*</b>	<b>=0,012</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Analizde kullanılan yöntem Mann Whitney U testi

APACHE II değerlerinin 2. günden ( $p=0,001$ ) ve son günden ( $p<0,001$ ) düşük olmasından ve 2. gün APACHE II değerlerinin son günden ( $p<0,001$ ) düşük olmasından kaynaklanmıştır.

### **MEKANİK VENTİLATÖRE BAĞLI KALMA SÜRESİ**

Grup I ve Grup II'de sırası ile 6,95±3,24 gün, 18,70±17,14 gün değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I'de mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi, Grup II'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p<0,001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Gruplara göre mekanik ventilatöre bağlanma ve yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri (Ort+SD)**

	<b>mekanik ventilatöre bağlanma süresi (gün)</b>	<b>yoğun bakım ünitesinde kalma süresi (gün)</b>
<b>Grup I</b>	6,9±3,24	8,70±3,70
<b>Grup II</b>	18,70±17,14	19,45±18,04
<b>p*</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>P=0,001</b>

\*Analizde kullanılan yöntem Mann Whitney U testi

### **YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KALMA SÜRESİ**

Grup I ve Grup II'de sırası ile 8,70±3,70 gün, 19,45±18,04 gün değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup I'de yoğun bakım ünitesinde kalma süresi, Grup II'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,001$ ) (Tablo 8).

**Sepsis tanısı konduğu gün prognoz belirlemede ANP, BNP, cTnI, CRP, APACHE II değerlerinin İKE eğrileri:** Sepsis tanısı konduğu gün ANP'nin cut off değeri >47,57 iken duyarlılığı %70, özgüllüğü %90 (p=0,001), BNP'nin cut off değeri >32,1 iken duyarlılığı %100, özgüllüğü %95 (p<0,001), cTnI'nın cut off değeri ≤0,03 iken duyarlılığı %50, özgüllüğü %65 (p=0,417), CRP'nin cut off değeri >7,06 iken duyarlılığı %75, özgüllüğü %55 (p=0,579) ve APACHE II'nin cut off değeri >23 iken duyarlılığı %45, özgüllüğü %90 (p=0,012) olarak bulundu (Şekil 2). Bu beş değerın prognozu belirleme güçleri, işlem karakteristiği eğrisi (İKE) yöntemi ile incelenmiştir (Tablo 9).

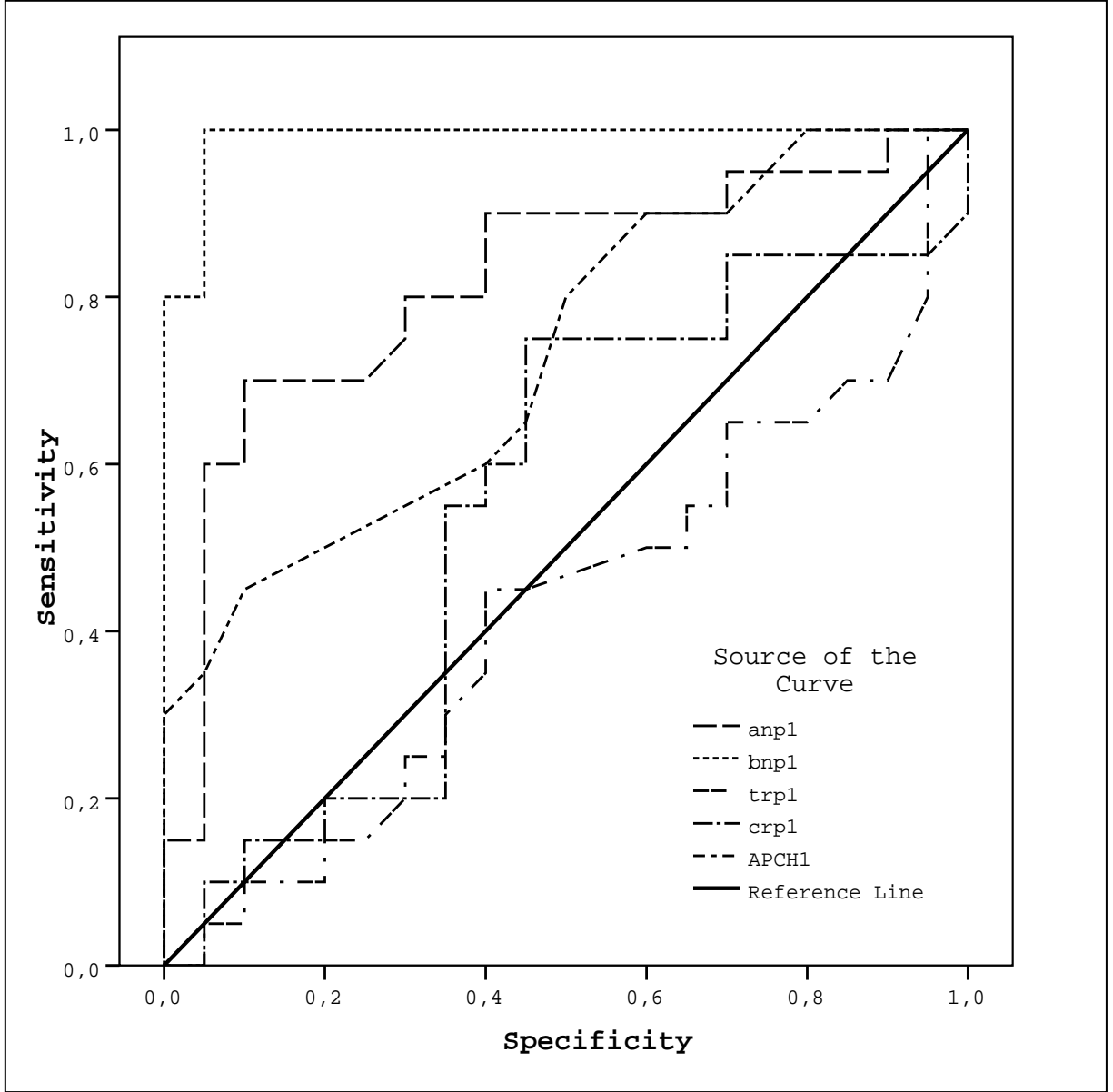
**Tablo 9. Sepsisli olgularda prognozu belirlemede atriyal natriüretik peptit, beyin natriüretik peptit, troponin I, C-reaktif protein ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II değerlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri**

	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA	p*
<b>ANP1</b>	>47,57	70	90	0,819	0,001
<b>ANP 2</b>	>15,4	90	95	0,955	<0,001
<b>ANP 3</b>	>9,85	100	95	0,998	<0,001
<b>BNP1</b>	>32,1	100	95	0,990	<0,001
<b>BNP 2</b>	>23,9	100	100	1,000	<0,001
<b>BNP 3</b>	>20,1	100	100	1,000	<0,001
<b>cTnI1</b>	≤0,03	50	65	0,425	0,417
<b>cTnI 2</b>	>0,03	65	85	0,764	0,004
<b>cTnI 3</b>	>0,03	85	95	0,948	<0,001
<b>CRP1</b>	>7,06	75	55	0,551	0,579
<b>CRP 2</b>	>5,6	80	65	0,774	0,003
<b>CRP 3</b>	>6,63	85	95	0,958	<0,001
<b>APACHE1</b>	>23	45	90	0,731	0,012
<b>APACHE 2</b>	>20	90	85	0,943	<0,001
<b>APACHE 3</b>	>17	100	100	1,000	<0,001

EAA:Eğri altında kalan alan

\*Analizde kullanılan yöntem Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi

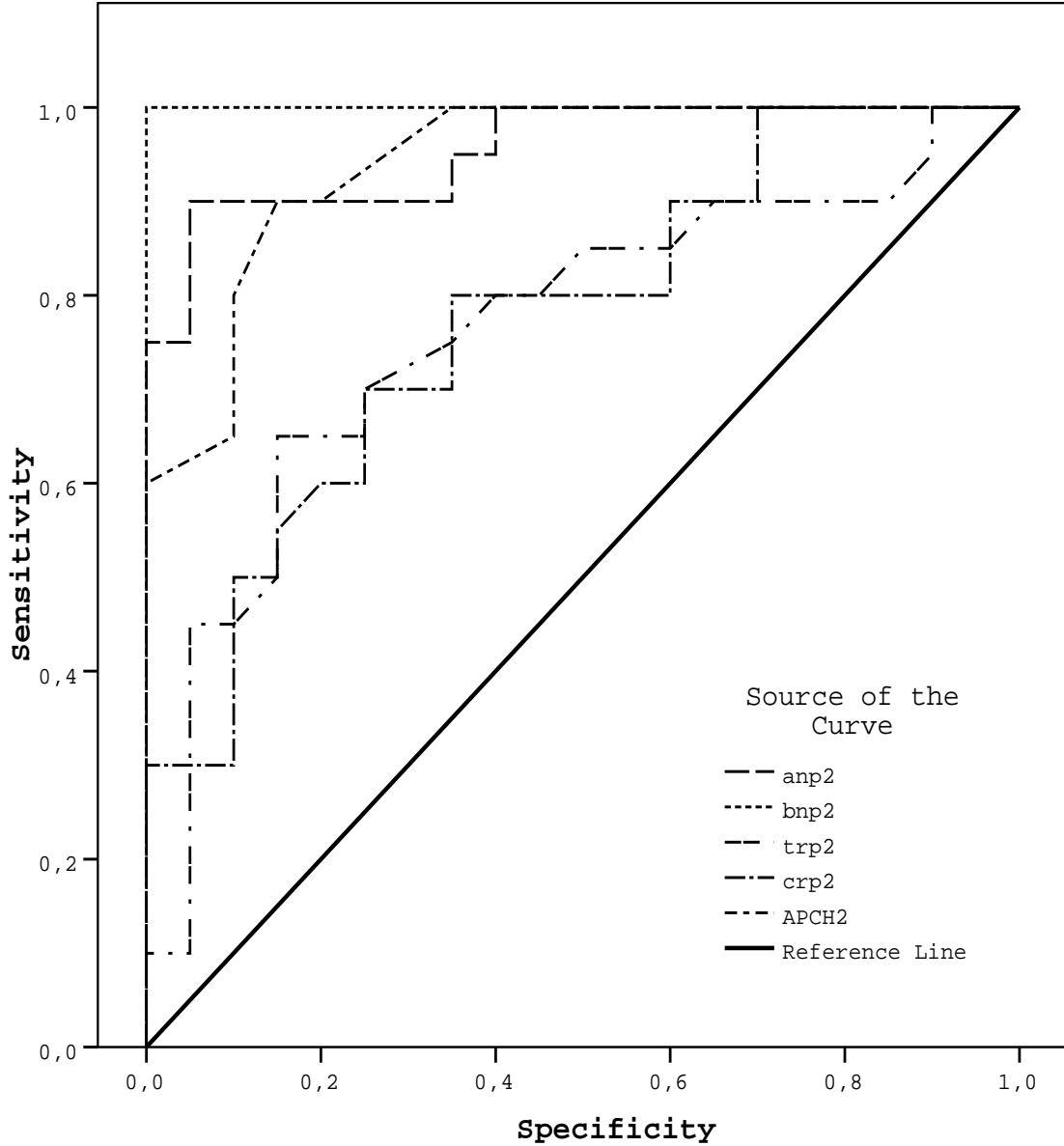
İşlem karakteristiği eğrisinde, eğri altında kalan alanın (EAA) büyüklüğü o testin ayırım gücünü gösterdiğinden en büyük EAA'ya sahip test prognozu belirleme gücü en fazla olan test olmaktadır. Çalışmamızda sepsis tanısı konduğu gün ANP için EAA=0,819 , BNP için EAA=0,990, cTnI için EAA=0,425, CRP için EAA=0,551 ve APACHE II için EAA=0,731 bulunmuştur (Şekil 2). Bu bulgulara göre sepsis tanısı konduğu gün prognozu belirlemede en güçlü test BNP olmaktadır.



**Şekil 2. Sepsis tanısı konduğu gün prognoz belirlemede atriyal natriüretik peptit, beyin natriüretik peptit, troponin I, C-reaktif protein ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II değerlerinin işlem karakteristiği eğrileri**

**2. gün prognoz belirlemede ANP, BNP, cTnI, CRP, APACHE II değerlerinin İKE eğrileri:** 2. gün ANP'nin cut off değeri >15,4 iken duyarlılığı %90, özgüllüğü %95 ( $p<0,001$ ), BNP'nin cut off değeri >23,9 iken duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 ( $p<0,001$ ), cTnI'nın cut off değeri >0,03 iken duyarlılığı %65, özgüllüğü %85 ( $p=0,004$ ), CRP'nin cut off değeri >5,6 iken duyarlılığı %80, özgüllüğü %65 ( $p=0,003$ ) ve APACHE II'nin cut off değeri >20 iken duyarlılığı %90, özgüllüğü %85 ( $p<0,001$ ) olarak bulundu (Tablo 9). Bu beş değer prognozu belirleme güçleri, İKE yöntemi ile incelenmiştir. 2. gün ANP için EAA=0,955,

BNP için EAA=1,000, cTnI için EAA=0,764, CRP için EAA=0,774 ve APACHE II için EAA=0,943 bulundu (Şekil 3). Bu bulgulara göre 2. gün prognozu belirlemede en güçlü test yine BNP olmaktadır.

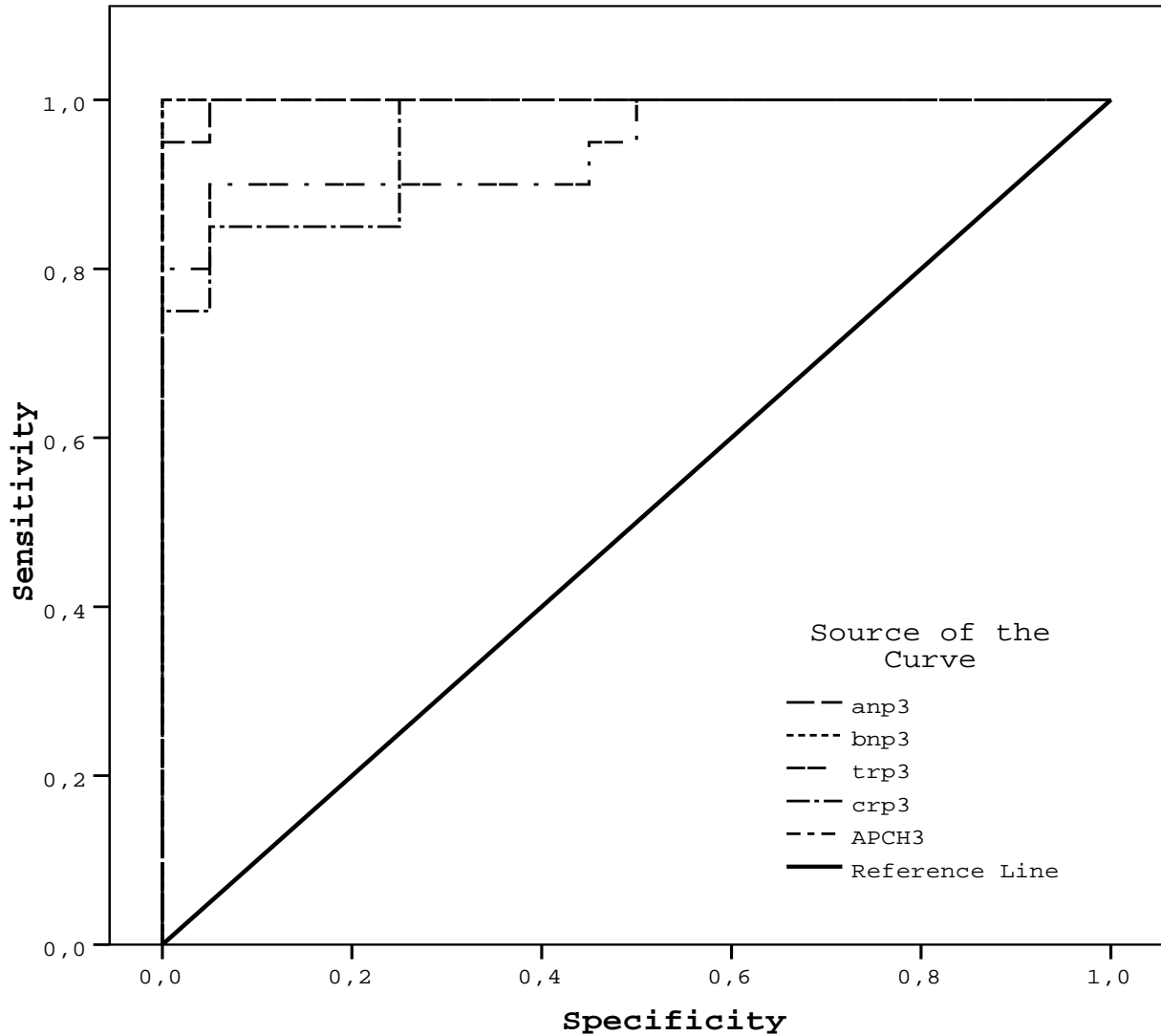


**Şekil 3. 2. gün prognoz belirlemede atriyal natriüretik peptit, beyin natriüretik peptit, troponin I, C-reaktif protein ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme II değerlerinin işlem karakteristiği eğrileri**

**Son gün ANP, BNP, cTnI, CRP, APACHE II değerlerinin İKE eğrileri:** Son gün ANP'nin cut off değeri >9,85 iken duyarlılığı %100, özgüllüğü %95 (p<0,001), BNP'nin cut off değeri >20,1 iken duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 (p<0,001), cTnI'nın cut off değeri

>0,03 iken duyarlılığı %85, özgüllüğü %95 (p<0,001), CRP'nin cut off değeri >6,63 iken duyarlılığı %85, özgüllüğü %95 (p<0,001) ve APACHE II'nin cut off değeri >17 iken duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 (p<0,001) olarak bulundu (Tablo 9). Son gün ANP için EAA=0,998, BNP için EAA=1,000, cTnI için EAA=0,948, CRP için EAA=0,958 ve APACHE II için EAA=1,000 bulunmuştur (Şekil 4). Bu bulgulara göre son gün prognozu belirlemede en güçlü değer BNP ve APACHE II olmaktadır.

Çalışmadaki olguların demografik verileri ek 3'te verilmiştir.



**Şekil 4. Son gün atriyal natriüretik peptit, beyin natriüretik peptit, troponin I, C-reaktif protein ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II değerlerinin işlem karakteristiği eğrileri**

## TARTIŞMA

Sepsis, kanıtlanmış bir enfeksiyöz olayda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmaktadır (8). Bununla birlikte SIRS sadece enfeksiyon kaynaklı değil, aynı zamanda otoimmün hastalıklar, vaskülitler, tromboembolizm ve yanıklar veya cerrahi sonrası da gelişebilir. Sepsisin ciddiyeti hemodinamik durum ve organ yetmezliğine göre derecelendirilir (24). Annane ve ark. (49) tanımlamaların septik şokun kesin hemodinamik tanımlarını içeren çok pratik modifikasyonunu hazırlamışlardır. Orijinal tanımlamaların vazodilatasyon derecesinden kaynaklandığını saptamak önemlidir; oysa ki hem Uluslararası Sepsis Tanımlama Toplantısı (24) hem de Annane ve ark. (49)'nın modifikasyonunda miyokardiyal depresyon, düşük kardiyak indeks veya ekokardiyografik olarak kardiyak disfonksiyonun saptanması ciddi sepsisin tanımlanmasına dahil edilmiştir.

Sepsisli hastalarda kardiyak fonksiyon anormallikleri genelde görülmektedir. Bu fenomenin prevalansı çalışılan populasyona, uygulanan tanı yöntemlerine ve hastalığın sürecine bağlıdır. Septik şok ve ciddi sepsisli hastaların yaklaşık %50'sinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu görülmektedir (8).

Henüz tam olarak saptanamamış dolaşan depresan maddeler miyokardiyal depresyona neden olur (50-53). Olası etkenler içinde TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  asıl rolü oynarlar (50,51). Ek olarak IL-6 meningokoksik septik şoklu çocuklarda miyokardiyal disfonksiyonun anahtar mediyatörü olarak gösterilmiştir (53).

İnsandaki septik şokta, yeterli sıvı resüsitasyonu sonrası artmış kardiyak indeks ve azalmış sistemik vasküler direnci sonucu hipersirkülatuvar durum söz konusudur. Bununla birlikte birçok çalışma, septik şoklu hastalarda sol ventriküler performansın intrinsik depresyonu konusunda açık kanıtlara sahiptir (54). Miyokardiyal depresyon fenomeni ilk önce septik şoklu 20 hastada seri radionüklit ventrikülogram uygulayan Parker ve ark. (55)

tarafından tanımlanmıştır, bu hastaların 7'si YBÜ'de ölmüştür. Yaşayan 13 hastanın 10'u <0.4 geri dönüşümlü sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) depresyonuna sahip bulunmuştur, ölenlerin hiçbirinin SVEF <0.4 bulunmamıştır. Yaşayanlarda artmış sol ventrikül end diyastolik ve end sistolik volüm saptanmış ve bundan dolayı rezerv strok volüm SVEF hasarını yoksayımıştır. Yaşamayanlarda ventriküler boyut normal bulunmuştur. Yaşamayanların yaşayanlara göre daha düşük ortalama sistemik vasküler dirence sahip olduğu bulunmuştur. Ortalama strok volüm indeksleri yaşayan ve yaşamayanlarda farklılık göstermemiştir. Bu değişiklikler septik şok başlangıcından itibaren 10 gün içinde normale dönmüştür. Çalışmacılar septik şoklu tüm hastalarda miyokard depresyonu gelişeceğini fakat yaşamayanların yaşayanlara göre düşük sistemik vasküler direnç indeksine sahip olacağını belirtmişlerdir. Düşük afterload yaşamayanlarda azalmış miyokard kontraktilesine rağmen normal SVEF ile sonuçlanmıştır (55). Ongibene ve ark. (54) septik şoklu hastaların (ki bunlar normotansif sepsisli hastalardan oluşmuştur) sol ventrikül strok iş indeksinin de (SVSII) de anormal cevaba sahip olduğunu göstermişlerdir. SVSII, eksternal sol ventriküler işin ölçümüdür, volüm infüzyonu için intrinsik miyokardiyal performans yetersizliği olup olmadığını saptamada kullanılmaktadır. Bu çalışmanın SVSII'nin yaşayan ve yaşamayanlarda herhangi bir farklılığı saptanamadığından herhangi bir getirisi olmamıştır. Parker ve ark. (56)'nın başka bir çalışmasında sağ ventrikülde de benzer değişiklikler saptanmıştır (ör dilatasyon ve kontraktilite azalması ki bunlar sağ ventrikül iş indeksleridir). Sol ventriküler paterne zıt olarak sağ ventrikül performansındaki değişiklikler hem yaşayan hem de yaşamayanlarda saptanmış fakat normale dönüş sadece yaşayanlarda görülmüştür.

Parker ve ark. (55,56)'nın çalışma sonuçlarıyla paralel olarak sepsisli hastalarda kardiyak performansı değerlendiren bazı çalışmalar, ekokardiyografi ile transtorasik ekokardiyografi kullanarak SVEF veya transözefageal ekokardiyografi kullanarak sol ventriküler fraksiyonel alan kontraksiyon değerlerini ciddi sepsisli veya septik şoklu hastalarda <50 veya en fazla 50 olarak saptamışlardır (57).

Parker ve ark. (55)'nin çalışmasında hastalar mortalitelerine göre gruplara ayrılmış ve sol ventrikül dilatasyonu ve SVEF depresyonu olan hastaların iyi prognozu olduğu saptanmıştır. Paradoksik olarak Poelaert ve ark. (57)'nin araştırması gibi ekokardiyografi kullanılarak yapılan birçok çalışmada hasarlı SVEF'nin kötü prognozla birlikte olduğu gösterilmiştir (53,58). Bu şöyle açıklanabilir; septik şoklu hastalarda SVEF ölçümü hemodinamik paterni yansıtmada tek başına yeterli değildir ve sonuç paterni SVEF'dan farklı parametreler gerektirir. Pulmoner arter kateteri (PAK) ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur (59). Ancak PAK invaziv bir prosedürdür ve yaşamsal yararı ispatlanamamıştır,

transözefageal ekokardiyografi ise yetişmiş eleman gerektirir ve bazen ilk 24 saat içinde yapılamayabilir. Bu sebeplerden dolayı sepsisli hastalarda miyokardiyal disfonksiyonu kesin olarak saptayan ve prognostik bilgi sağlayan bir biyomarker çok önemli bir yarar sağlayacaktır.

Natriüretik peptit ailesinin birçok üyesi yoğun bakım hastalarında hastalığın ciddiyeti yönünden araştırılmıştır. Mitaka ve ark. (60)'nın çalışmasında septik şoklu 14 hastada ortalama plazma ANP düzeyi sağlıklı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Septik şoklu 14 hastayı içeren bir başka çalışmada ANP ve SVSII ( $r=-0.86$ ) ve sağ ventriküler strok iş indeksi ( $r=-0.65$ ) arasında ters orantı ve ANP ve YBÜ'de kalışının birinci gün dopamin dozu arasında doğru orantı olduğu bildirilmiştir (61). Witthaut ve ark. (62) tarafından yapılan çalışmada ANP için ortalama ( $\pm$ SD) değerleri kontrol grubuna göre çok daha yüksek bulunmuştur (septik şoklu hastalar,  $82.7\pm 9.9$ ; kontrol grubu,  $14.9\pm 1.2$  pg/mL;  $p<0.01$ ). Herhangi bir hemodinamik parametreyle orantısı olmadığı halde ANP ve interlökin-6 arasında iyi bir orantı bulunmuştur ( $r=0.73$ ) (56). 101 ardışık yoğun bakım hastasında (sepsis, ciddi sepsis, septik şoklu 53 hastada) Morgenthaler ve ark. (63) prohormon pro-ANP düzeylerini analiz ederek yaşayanlarda (194 pg/mL; dağılımı, 20 to 2,000 pg/mL) yaşamayanlara (853 pg/mL; dağılımı, 100 to 2,000 pg/mL;  $p<0.001$ ) göre önemli derecede düşük ortalama düzeyleri saptamıştır. Bununla birlikte NT-proANP'nin başka fragmanlara ayrıldığını ve NT-proANP için immunoassaylerin dolaşımdaki NT-proANP düzeylerini tam yansıtamayabileceğini belirtilmiştir (63).

Biz çalışmamızda ANP düzeylerini yaşayanlarda yaşamayanlara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Ayrıca yaşayanlarda ANP düzeylerinin giderek azaldığını, yaşamayanlarda ise arttığını saptadık. ANP temel olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventrikül dokusundan da köken alır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca, bazı hormonlar (arjinin, vazopressin, katekolaminler) ANP sekresyonunu doğrudan stimüle eder (35,38).

32-amino-asitli BNP ve 76-amino-asitli N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) natriüretik peptit ailesinin en çok çalışılan üyeleridir. Prohormon pro-BNP sentez edilir ve aktif BNP ve ventriküler miyositlerden salınan biyolojik olarak inaktif NT-proBNP'ye ayrılır. ANP'ye zıt olarak, BNP and NT-proBNP granüller içinde depolanmazlar, fakat BNP gen ekspresyonu çok hızlı şekilde artar. BNP sentezi ve salınımı için esas stimulus miyosit gerimidir (64). BNP natriüretik ve vazodilatatör etkiler gösterir ve renin-anjiyotensinojen-anjiyotensin sisteminin etkilerini yok eder (64).

Birçok çalışma BNP'nin sol yerleşimli dolun basıncını önceden saptayıp saptayamayacağını araştırmıştır, böylece sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi için invaziv monitorizasyonun yerini alıp alamayacağı ve BNP'nin sepsisli hastalarda prognostik değerinin mevcudiyeti saptanmış olacaktır (58,62,65-68). Sepsisli hastalardaki yüksek kardiyak troponin düzeyleri hakkındaki daha düzenli verilere zıt olarak, YBÜ'ndeki hastalarda BNP düzeyi üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir.

Witthaut ve ark. (62) tarafından yapılan pilot çalışma BNP ve kardiyak indeks ( $r = -0.56$ ) arasında ters korelasyon göstermiştir, aynı zamanda BNP strok volüm veya SVSII veya pulmoner kapiler wedge basıncının hiçbirisiyle korelasyon göstermediğini saptamışlardır. Septik şoklu hastalarda plazma BNP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada saptanan verilere zıt olarak Tung ve ark. (66) PAK takılan çeşitli formlarda şoklu 49 hastada BNP ve kardiyak indeks arasında korelasyon bulamamıştır. Ancak yaşamayanlarda BNP düzeyleri daha yüksek yani BNP'nin prognostik etkisinin mortaliteyle uyumlu olduğu bulunmuştur. Ciddi sepsisli (n=9) veya septik şoklu (n=25) hastalarla sınırlı bir çalışmada, YBÜ'de kalışlarının 1-4. günlerinde BNP düzeyleri hasarlı sistolik sol ventriküler fonksiyonu olan hastalarda korunmuş sistolik sol ventriküler fonksiyonu olanlara kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur (58). Ek olarak, 2 ve 3. günlerde yaşayanlara kıyasla yaşamayanlarda BNP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

Kardiyak bozukluk olmasa da BNP düzeylerinin sepsisli hastalarda yükselebileceğinin farkında olmak önemlidir. Küçük bir retrospektif araştırma sepsisli ve sistolik sol ventriküler fonksiyonu korunmuş hastalardaki BNP düzeylerinin, sistolik sol ventriküler fonksiyonu ileri derecede bozulmuş konjestif kalp yetmezliği (KKY) nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalar kadar yüksek olabileceğini göstermiştir (sepsis, sekiz hastanın altısının BNP düzeyi  $> 1,000$  pg/mL; KKY, sekiz hastanın beşinin BNP düzeyi  $1,000$  pg/mL) (69).

Beyin natriüretik peptit sepsisli hastalarda kardiyak performansın belirleyicisi değildir. Maisel ve ark. (70)'nin çalışma verilerine göre BNP hasarlı ve korunmuş SVEF'lu hastalarda sadece ortalama ayırıcı değere sahiptir, bu sebeple SVEF, BNP düzeyine göre değerlendirilmemelidir. Ek olarak sepsis; sol ventrikül boşalmasına, intrinsik miyokardiyal depresyona neden olduğundan sistemik vasküler direnç önemli derecede azalır, eğer mevcutsa ve ekokardiyografik olarak değerlendirilirse SVSII ile de ölçülebilir. Sepsisli hastalarda sol ventriküler disfonksiyon saptandığı zaman bu hastalardaki BNP düzeylerinin artışına katkıda bulunuyor olabilir (57).

Charpentier ve ark. (58), sol ventrikül fraksiyone alan kontraksiyonu (SVFAK) $< 0.5$  olan hastaların önemli ölçüde yüksek BNP düzeyleri olduğunu belirtmişler ve bu hastaların

aynı zamanda ilk 24 saatte SVFAK > 0.5 olan hastalardan çok fazla sıvı aldığını saptamışlardır. PCWP ve BNP düzeyleri arasındaki ilişkinin olmadığı veya zayıf olduğu bulunmuş iken çok az veri sıvı resüsitasyonunun BNP düzeyi üzerine etkisi olduğu ve sağ ventrikül boyutu, santral venöz basınç ve BNP düzeyi arasında ilişki bulunduğu konusunda ısrarlıdır, bu sebeple sıvı yüklemesi hala BNP düzeyleri üzerine etkili olabilir.

Kronik sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun derecesine göre BNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (71). Pulmoner emboliyi takiben akut sağ ventrikül yüklenmesi de ayrıca BNP salınımına neden olabilir, ve BNP yükselmesinin derecesi sağ ventrikül yetmezliği oluşumunun belirleyicisidir (72,73). Sepsisli hastalarda ARDS veya akut akciğer hasarı sebebiyle pulmoner vasküler direnç artabilir ve koruyucu solunumsal destek verilmesine rağmen akut kor pulmonale %25 hastada gelişebilir, bu da BNP salınımı ile birlikte. BNP düzeyleri pulmoner ve sistemik vasküler direnç ile korelasyon gösterir fakat PaO<sub>2</sub> veya PaO<sub>2</sub> / inspire edilen fraksiyone oksijen oranıyla korelasyon göstermez (74). Bir başka çalışma, ciddi ARDS'li hastada başlangıçta çok yüksek olan BNP düzeylerinin başarılı tedaviyi takiben normale döndüğünü belgelemişlerdir (75).

Ek olarak, katekolamin tedavisinin etkisi de dikkate alınmalıdır. Septik şoklu hastaların tedavisinde tercih edilen vazopressör sistemik ve pulmoner vazokonstriktör özelliği ile birlikte predominant olarak  $\alpha$ -reseptör agonisti olan norepinefrindir (76,77). Bununla birlikte, septik şoklu hastalarda norepinefrinin  $\beta$ -adrenerjik özelliklerine bağlı olarak kardiyak indeksi artırdığı gösterilmiştir ve bu sebeple sepsisli hastalarda ekokardiografik olarak değerlendirilen SVEF'nu etkileyebilir. Zıt olarak, ciddi pulmoner hastalığı olan hastalarda hipoksik vazokonstriksiyona bağlı yükselmiş pulmoner vasküler direnç norepinefrin infüzyonuna bağlı olarak sağ ventriküler afterloadu artırarak daha fazla artabilir (78).

Beyin natriüretik peptit, kalp yetmezliği dışında son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da yüksek bulunmuştur, bu sebeple ileri böbrek yetmezliği olan hastalar birçok BNP çalışmasından çıkarılmıştır (79). Mueller ve ark. (80)'nın alt grup çalışması böbrek hastalığı olan hastaların olmayanlara göre daha yüksek BNP düzeylerine sahip olduğunu ve böbrek hastalığı olan hastalarda BNP testinin tanıda önemli olmadığını saptamıştır. Bu çok önemli bir noktadır, çünkü sepsisli hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler çok hızlı gelişmektedir. Bununla birlikte YBÜ'deki hastalarda renal fonksiyon ve BNP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar seyrek. Hafif böbrek yetmezliğinin bile BNP üzerine önemli etkisinin bulunduğu gerçeği, YBÜ'ndeki BNP düzeyi yorumlanırken göz önünde bulundurulmalıdır (81).

Beyinde saptanmasından sonra başlangıçta “beyin natriüretik peptit” olarak isimlendirilen BNP düzeyinin subaraknoid hemorajide olduğu gibi epilepsi ve strok gibi SSS’nin diğer hastalıklarında da artmış olduğu bildirilmiştir (82-85). Subaraknoid hemorajili hastalardaki yükselmiş BNP düzeyleri vazospazmın ciddiyeti ve aynı zamanda duvar hareket anormallikleri, bozulmuş SVEF, diyastolik disfonksiyon, cTnI yükselmesi ve pulmoner ödemi de içeren miyokardiyal performans ölçümü ile koreledir (86).

Ueda ve ark. (87), septik şok ve ağır sepsisli hastalarda plazma ANP ve BNP düzeylerinin hastalığın ciddiyeti, hemodinamik parametreler ve bu hastaların prognozu ile ilişkisi üzerine yaptığı çalışmada artmış plazma BNP düzeylerinin sadece miyokardiyal depresyonunun ciddiyetini değil, aynı zamanda septik şoklu hastaların prognozunu da yansıtabileceğini saptamışlardır.

Biz de çalışmamızda yaşayanlarda BNP düzeylerini, yaşamayanlara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Yaşayan grubunda BNP düzeyleri giderek azalırken yaşamayanlarda belirgin yükselme eğilimindeydi. Hastaların öldüğü gün saptanan BNP düzeyi tüm hastalarda YBÜ’e yattığı günden daha yüksekti. Bu bulgularla biz kardiyak, pulmoner, renal veya serebral nedenle olsun yükselme eğiliminde olan BNP düzeyinin kötü prognozu gösterdiğini düşünmekteyiz. Ayrıca prognoz belirleme gücü karşılaştırıldığında sepsis tanısı konduğu gün ve 1. gün BNP’nin diğer parametrelere göre daha üstün olduğunu belirtebiliriz.

Kardiyak troponinler kalp kasının ince aktin filamanlarının düzenleyici proteinleridir (88). Miyokardiyal hücre hasarı sonrası kardiyak troponinI (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) salınır, bunlar kalp kası hasarının sensitif ve spesifik markırlarıdır ve iskelet kasındaki izoformlarından ayırılır (88,89). cTnI ve cTnT değerlerinin kanda ölçümü ACS’lu hastalarda tanı ve risk belirlemek için standarttır (90). Kardiyak troponin değerleri miyokard iskemisi başlangıcından 3-4 saat sonra yükselmeye başlar. Geniş kullanım alanlarından dolayı koroner arter hastalığı (KAH)’na bağlı miyokard iskemisinden başka, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği ve sepsiste de kardiyak troponinlerin yüksek düzeyleri saptanmıştır (90,91).

Birçok araştırmacı PAK (SVSII) (92) veya ekokardiyografi (LVEF) (93,94) yoluyla değerlendirdiği sol ventriküler disfonksiyon ile yüksek cTnT veya cTnI düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirtmiştir. Ek olarak hipotansiyon süresi (95) ve uygulanan maksimum vazopressor dozu (92) kardiyak troponin düzeyleriyle korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak yüksek troponin düzeylerinin kısa dönem prognozda APACHE II gibi global skorlarla saptanan hastalığın ciddiyetiyle birlikte olduğu gösterilmiştir (93-96). Yapılan çalışmaların sonuçları çok benzerdi; sepsisli hastalardaki troponin düzeyleri hastalığın ciddiyetini göstermektedir, miyokardiyal disfonksiyon ise kötü prognozu göstermektedir.

Sepsisli hastalarda yüksek kardiyak troponin düzeylerinin tanısal prognostik önemi saptanmasına rağmen altında yatan mekanizmalar hala aydınlatılmayı beklemektedir. Miyokard depresyonu gelişmiş ya da gelişmemiş septik şoklu hastalar arasında koroner kan akımında farklılık mevcut değildir ve hiçbirinde miyokardiyal laktat üretimi saptanmamıştır (97,98). Ek olarak birçok hayvan modelleri deneysel septik şok sırasında yüksek enerjili fosfat düzeyleri ve miyokardiyal oksijen metabolizmasının iyi korunduğunu göstermiştir (51,99). Bununla birlikte sepsisli hastalarda troponin salınımının geri dönüşümlü miyokardiyal depresyonu veya geri dönüşümsüz miyokardiyal hasarı mı yansıttığı hala tartışmalıdır (100). Troponin düzeyleri miyokard infarktüsü olan hastalarda birkaç gün için yükselir, kısa süreli yükselmeler anstabil anjinali hastalarda görülür, bu da troponin sızıntısının miyokard nekrozu olmadan iskemi veya başka bir uyarıya bağlı olabileceğini düşündürür. Bu teoriyi destekleyen deneysel kanıtlar Piper ve ark. (101) tarafından bulunmuştur.

Sepsisli birçok YBÜ hastalarında görülen troponin salınımı önceden varolan akım limitli KAH ve sepsis sonucu gelişen taşikardi ve anemiye bağlı gelişen miyokardiyal nekroz sonucu olabilir. Bu hastalar KAH olmayan ve gerçek sepsise bağlı troponin salınımı oluşan hastalardan kolay ayırt edilemez. Ciddi sepsisli hastalarda inflamatuvar sitokinlerin varlığı ve prokoagülan durum arasında yakın ilişki mevcuttur (102). Azalmış aktive protein C düzeyleri azaltılmış prokoagülan faktor V ve VIII inhibisyonu ve hasarlanmış fibrinoliz ile birlikte ve rekombinant aktive protein C (drotrecogin- $\alpha$ )'nin ciddi sepsisli ve yüksek ölüm riski olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu durum başlangıç APACHE II düzeyine göre düşük riskli olanlar için geçerli değildir (102). Bu bağlamda kılcal damar trombozu ve miyokard mikroinfarktüsü ve troponin salınımı dışlanamaz. Yeni yapılmış bir çalışmada (103) drotrecogin- $\alpha$  kullanan hastaların 2. gününde kullanmayanlara göre cTnI düzeyleri düşük bulunmuştur. Drotrecogin- $\alpha$  grubunda mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır (103). Ek olarak troponin düzeyleri ve verilen maksimal vazopressör dozuna bakılırsa katekolamin toksisitesi altında yatan nedenler arasında düşünülmelidir (95).

Hemodiyaliz tedavisi alanlarda kardiyak troponinlerin akut koroner sendrom olmadan da yükselebileceği bilinmektedir (104-106) ve özellikle cTnT düzeylerinin yükselmesi kardiyovasküler olaylar ve mortalite için belirleyicidir (104,105). Ek olarak, bazı araştırmacılar cTnT ve ciddi koroner ateroskleroz ve ventriküler hipertrofi arasında ilişki bulmuşlardır (106). Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda troponin salınımının kesin mekanizması hala bilinmemektedir.

Biz çalışmamızda yaşayanlarda cTnI değerlerini, yaşamayanlarda göre sepsis tanısı konduğu gün anlamsız bulduk. Tanı konduğu gün cTnI düzeyleri her iki grupta benzerdi. 2. gün ve son gün yaşayanlarda cTnI değerleri, yaşamayanlarda göre anlamlı olarak düşük bulduk. Yaşayanlarda cTnI düzeyi giderek azalırken yaşamayanlarda belirgin yükselme eğilimindeydi. Başlangıç cTnI düzeyinin prognozu belirlemede önemli olmadığı, ancak izlemlerde hastalığın seyrine bağlı olarak farklı profiller gösterdiği ve ölümlerle sonuçlanan olgularda yüksek kaldığını düşünmekteyiz.

Suprin ve ark. (107), septik şoklu hastalarda prokalsitonin ve CRP düzeylerinin ciddi sepsis, sepsis ve SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Muller ve ark. (108), sepsisin şiddeti ile serum prokalsitonin ve CRP düzeylerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir. Ancak Muller ve ark. (108)'nın aksine septik şoklu hastalarda sepsis ve ağır sepsisli hastalara göre CRP düzeyinin daha düşük olduğunu ve CRP düzeylerinin hastalığın şiddetini belirleyen bir marker olamayacağını bildiren çalışmalar da vardır (107,109). Claeys ve ark. (110), sepsis olgularında başlangıç prokalsitonin ve CRP düzeylerinin kötü gidişin bir habercisi olabileceğini bildirmişlerdir. Diğer yandan, ölümlerle sonuçlanan olgular ile yaşayan olgular arasında ortalama TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmaması, hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç TNF- $\alpha$  ve CRP değerlerinin belirleyici olmadığını düşündürmektedir (111-113).

Biz çalışmamızda yaşayanlarda ve yaşamayanlarda sepsis tanısı konduğu gün C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde farklılık saptamadık. Yaşayanlarda yaşamayanlara göre 2. ve son gün değerlerini anlamlı olarak düşük bulduk ( $p<0,05$ ). Yine CRP düzeyleri yaşayanlarda giderek azalırken yaşamayanlarda yükselme eğilimindeydi. CRP düzeylerinin hastalığın seyrinde bize ışık tutacak bilgiler verdiği kanaatindeyiz.

Yıllardır yoğun bakım ünitelerinde hastanın durumunun ciddiyeti ile mortalite olasılığı hakkında fikir verebilecek ve sonuçların diğer ünitelerle karşılaştırılmasını sağlayacak standard bir sistemle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Knaus ve ark. (47) yoğun bakım ünitesinde hastanın o anki akut fizyolojik durumu ile kronik sağlık durumunu değerlendiren ve 34 parametreden oluşan sistemi geliştirmişlerdir. APACHE I; 34 parametrelilik bir klasifikasyon sistemidir. APACHE II; APACHE I' in basitleştirilmiş şekli olup, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır. Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hastaneye kabulü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate alır. APACHE II sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının mukayesesini mümkün kılmıştır (47,48).

Biz çalışmamızda yaşayanlarda APACHE II değerlerini, yaşamayanlara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Yaşayan grubunda APACHE II değerleri giderek azalırken yaşamayanlarda belirgin olarak yükselme eğilimindeydi. APACHE II sistemi hastanın prognozunu tahmin etmede çok önemli bir skortlama sistemidir.

Sonuç olarak; sepsisli hastalarda ANP, BNP ve APACHE II değerlerinin prognozu yansıttığını, cTnI, CRP başlangıç değerleriyle sonucun tahmin edilemeyeceğini, ancak takip sırasındaki düzeylerin prognozun seyrini gösterdiğini düşünmekteyiz. Her beş parametreyi etkileyen birçok faktör bulunduğundan ileri araştırmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda, sepsis gelişmiş olgularda atrial ve beyin natriüretik peptit (ANP ve BNP), troponin I (cTnI) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile bu belirteçlerin sepsisin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmaya her iki cinsiyetten 22-93 yaşları arasında toplam 40 (28 erkek, 12 kadın) erişkin hasta çalışmaya alındı. Sepsis, ağır sepsis ve septik şoklu olgularda; ANP, BNP, cTnI ve CRP değerleri için hastaların YBÜ'ne alındığı gün, 2.gün ve taburcu edildiği veya exitus olduğu gün alınan kanları çalışıldı. Bunların sonucunda:

1. Yaşayan ve yaşamayanlarda yaş ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. Yaşayanlarda ANP düzeyleri, yaşamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).
3. Yaşayanlarda BNP düzeyleri, yaşamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).
4. Yaşayanlarda cTnI düzeyleri, yaşamayanlara göre sepsis tanısı konduğu gün istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p=0,429$ ). Yaşayanlarda cTnI düzeyleri, yaşamayanlara göre 2. ve son gün istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ).
5. Yaşayanlarda yaşamayanlara göre CRP düzeyleri, sepsis tanısı konduğu gün istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p=0,579$ ). Yaşayanlarda CRP düzeyleri, yaşamayanlara göre 2. ve son gün istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ).

6. Yaşayanlarda APACHE II değerleri, yaşamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,012$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).
7. Sepsis tanısı konduğu gün prognozu belirleme gücü en yüksek testin istatistiksel olarak BNP olduğu bulundu ( $p<0,001$ ).
8. Birinci gün prognozu belirleme gücü en yüksek testin istatistiksel olarak BNP olduğu bulundu ( $p<0,001$ ).
9. Son gün prognozu belirleme gücü en yüksek değerlerin istatistiksel olarak BNP ve APACHE II olduğu bulundu ( $p<0,001$ ).

## ÖZET

Çalışmamızda, sepsis gelişmiş olgularda ANP, BNP, cTnI ve CRP düzeyleri ile bu belirteçlerin sepsisin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde yatan 18 yaş üstü sepsisli hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Yaşayan (Grup I) ve yaşamayan (Grup II) hastalar her biri 20 kişiden oluşan iki gruba ayrıldı. Çalışma için sepsis tanısı konduğu gün, 2. gün ve hastaların taburcu olduğu veya öldüğü gün alınan kanları usulüne uygun olarak santrifüj edilip serumları  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Hedeflenen sayıya ulaşıncaya kadar oda sıcaklığına getirilen serumlar aynı gün içinde incelendi. Grup I'de ANP düzeyleri, Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Grup I ve Grup II'de günler arasında ANP değerleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Grup I'de BNP düzeyleri, Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Grup I ve Grup II'de günler arasında BNP değerleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Grup I'de cTnI düzeyleri, Grup II'ye göre sepsis tanısı konduğu gün için istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ). Grup I'de cTnI düzeyleri, Grup II'ye göre 2. ve son gün anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Grup I ve Grup II'de günler arasında cTnI düzeyleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Grup I'de Grup II'ye göre sepsis tanısı konduğu gün CRP düzeyleri, istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ). Grup I'de Grup II'ye göre 2. ve son gün değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Grup I ve Grup II'de günler arasında CRP düzeyleri anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Çalışmamızdaki bulgulara göre sepsis tanısı konduğu gün ve 1. gün prognozu belirlemede en güçlü test BNP olarak bulundu ( $p<0,001$ ). BNP'yi sırasıyla ANP, APACHE II, CRP ve cTnI izlemekteydi. Son gün prognozu belirlemede en güçlü değer

yine BNP ( $p<0,001$ ) ve APACHE II ( $p<0,001$ ) olarak bulundu. Son gün BNP ve APACHE II'yi sırasıyla ANP, CRP ve cTnI izlemektedir.

Sonuç olarak; sepsisli hastalarda ANP, BNP ve APACHE II değerlerinin prognozu yansıttığını, cTnI, CRP başlangıç değerleriyle sonucun tahmin edilemeyeceğini, ancak takip sırasında düzeylerin prognozun seyrini gösterdiğini düşünmekteyiz. Her beş parametreyi etkileyen birçok faktör bulunduğundan ileri araştırmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** sepsis, natriüretik peptitler, troponin I, C-reaktif protein, APACHE II

# **THE PROGNOSTIC VALUE OF ATRIAL AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, TROPONIN I AND CRP IN PATIENTS WITH SEPSIS**

## **SUMMARY**

Our objective was to investigate the plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I, C- reactive protein and the prognostic value of these markers in patients with sepsis. This is a prospective study of 40 patients over 18 years old with sepsis at the intensive care unit in Trakya University Medical Faculty, Turkey. The patients were divided into two groups containing 20 patients as survivors (Group I) and non-survivors (Group II). The blood collection was performed on the day of diagnosis, 2<sup>nd</sup> day and the day of discharge or death. The samples were santrifuged methodical and plasma samples were preserved at -70<sup>0</sup>C. After reaching the target quantity, all plasma samples were studied at the room temperature in the same day. Statistically significant low ANP values were determined in Group I compared with Group II ( $p<0,005$ ). In Group I and II, the ANP values were found significantly different in all days ( $p<0,001$ ). Statistically significant low BNP values were determined in Group I compared with Group II ( $p<0,005$ ). In Group I and II, the BNP values were found significantly different at all days ( $p<0,001$ ). In group I the cTnI values were statistically insignificant on the day of diagnosis compared with Group II ( $p>0,05$ ). Statistically significant low cTnI values were determined in Group I compared with Group II on the 2<sup>nd</sup> and last day. In Group I the CRP values were statistically insignificant on the day of diagnosis compared with Group II ( $p=0,579$ )( $p>0,05$ ). Statistically significant low CRP

values were determined in Group I compared with Group II on the 2<sup>nd</sup> and last day. According to the results of our study, at the day of diagnosis and 2<sup>nd</sup> day the strongest test on predicting the prognosis was BNP ( $p < 0,001$ ). ANP, APACHE II, CRP and cTnI were following BNP respectively. At the last day the strongest values on predicting the prognosis were BNP ( $p < 0,001$ ) and APACHE II ( $p < 0,001$ ). Last day ANP, CRP and cTnI were following BNP and APACHE II respectively.

We conclude that ANP, BNP and APACHE II values reflects the prognosis in septic patients, and also with initial cTnI and CRP values, it is impossible to predict the prognosis but during the follow-up these values can demonstrate the status of prognosis. There are several factors affecting those five parameters thereby we suppose that further researchs should be performed.

**Key words:** sepsis, natriuretic peptides, troponin I, C- reactive protein, APACHE II

## KAYNAKLAR

1. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar. Yoğun Bakım Dergisi 2005;2:75-9.
2. Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi. Yoğun Bakım Dergisi 2005;2:80-1.
3. Önür Altıntaş ND, Topeli İskit A. Sepsis tanısı. Yoğun Bakım Dergisi 2005;2:85-6.
4. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C et al. Prognostic value of plasma N- terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. Circulation 2005;112(4): 527-34.
5. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac Troponins I and T Are Biological Markers of Left Ventricular Dysfunction in Septic Shock. Clinical Chemistry 2000;46:650-7.
6. Balk RA. Sepsis and septic shock: Severe Sepsis and Septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000;16:179-92.
7. Bone RC. Gram negative sepsis: Background, clinical features, and intervention. Chest 1991;10:802-8
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. American Collage of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Concensus Coference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;336:952-3.
10. Salvo I, de Chian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfer A et al. The sepsis study group. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evaluation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 1995;21:244-9.

11. Muckart DJJ, Bhagwanjee S. American Collage of Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition of systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25:1789-95.
12. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram- negative bacteremia IV. Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:344-55.
13. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 2001;29(7):109-16.
14. 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(16):1546-54.
15. Aygen B, Kayabaş Ü, Güven M, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nazokomiyal infeksiyonları sürveyansı: Epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:122-30.
16. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
17. Niederman MS, Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome and nasocomial pneumonia: A common clinical sequence. *Clin Chest Med* 1990;11:633-56.
18. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Introduction: The role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol* 1998;10:349-50.
19. Heine H, Rietschel ET, Ulmer AJ. The biology of endotoxin. *Mol Biotechnol* 2001;19(3):279-96.
20. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
21. Eaves-Pyles T, Murthy K, Liaudet L, Virag L, Ross G, Soriano FG, et al. Flagellin, a novel mediator of Salmonella-induced epithelial activation and systemic inflammation: I kappa B alpha degradation, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *J Immunol* 2001;166:1248-60.
22. Herwald H, Morgelin M, Olsen A, Rhen M, Dahlback B, Muller-Esterl W, et al. Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces-a clue to serious complications in infectious diseases. *Nat Med* 1998;4:298-302.
23. Tulunay M. Sepsis ve ilişkili durumların tanımlamaları. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2003;4:5-14.
24. Levy MM, FinkMP, Marshall JC. 2001 SCC/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
25. Cinel İ. Sepsiste patojenik mekanizmalar. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2003;4:15-28.

26. Baue AE. History of MOF and definitions of organ failure. In: Baue AE, Faist E, Fry DE (Eds.). *Multiple Organ Failure: pathophysiology, Prevention, and Therapy*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 2000:3-12.
27. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-3.
28. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.
29. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-51.
30. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
31. M Doğanay. Sepsis. Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *İnfeksiyon hastalıkları'nda*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 1996.s.473-86.
32. Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun Ö, Ünal S. Sepsiste klinik belirti ve bulgular. Uzun Ö (Editör). *Sepsis ve sekelleri'nde*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayımevi; 1999.s.1-15.
33. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract. *Life Science* 1981;28:89-94.
34. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;59:132-42.
35. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
36. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
37. Christian H. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
38. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential and risk stratification ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.
39. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995;378:65-8.
40. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995;133:207-9.

41. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-7.
42. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW et al. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002;90:254-8.
43. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In: Topol E (Ed.). *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York: Marcel Dekker; 2001:329-72.
44. Newby LK, Gibler B, Chritzenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes. In: Cannon CP (Ed.). *NJ: Humana Press*; 1999:147-71.
45. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in Cardiology. In; Crawford MH, Dimarco JP (Eds.). *London: Mosby*; 2001:137-8.
46. Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Advences in Sepsis* 2001;1:42-51.
47. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591.
48. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818.
49. Annane, D, Bellissant, E, Cavaillon, JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
50. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker M M, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985;76:1539-53.
51. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1- $\beta$  are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med* 1996;183:949-58.
52. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:376-88.
53. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004;363:203-9.
54. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988;93:903-10.

55. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
56. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-31.
57. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:553-60.
58. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:660-5.
59. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923-9.
60. Mitaka C, Hirata Y, Makita K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K. Endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in septic shock. *Am Heart J* 1993;126:466-8.
61. Hartemink KJ, Groeneveld J, De Groot MCM, Strack van Schijndel RJ, van Kamp G, Thijs LG.  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:80-7.
62. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003;29:1696-702.
63. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care* 2005;9:37-45.
64. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
65. Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, Hillis GS. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia* 2005;60:16-21.
66. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004;32:1643-7.
67. McLean A, Tang B, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) levels is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:21-7.

68. McLean A, Huang SJ, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2611-8.
69. Maeder M, Ammann P, Kiowski W, Rickli H. B-type natriuretic peptide in patients with sepsis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1164-1167.
70. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AHB, Duc P et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency room diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2010-7.
71. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-4.
72. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.
73. Kruger, S, Graf, J, Merx, MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-5.
74. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, Tsunoda Y, Itoh M, Amaha K. Increased plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute lung injury. *J Crit Care* 1997;12:66-71.
75. Maeder M, Ammann P, Rickli H, Diethelm M. Elevation of B-type natriuretic peptide levels in acute respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly* 2003;133:515-8.
76. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-55.
77. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
78. Papazian L, Roch A, Bregon F, Thirion X, Gaillat F, Saux P et al. Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:473-9.
79. Haug C, Metzle A, Steffgen J, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Increased brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in dialysis-dependent chronic renal failure and in patients with elevated left ventricular filling pressure. *Clin Investig* 1994;72:430-4.
80. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:278-84.

81. Jelic D, Lee JW, Jelic D, Savoy-Moore RT, Romsan HS. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal Pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest* 2005;128:288-95.
82. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in the porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
83. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-9.
84. Obi T, Takatsu M, Konishi T, Mizoguchi K, Nishimura Y. Secretion of natriuretic peptides caused by an epileptic attack. *Acta Neurol Scand* 2002;106:225-8.
85. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke* 2005;36:270-5.
86. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005;36:1567-9.
87. Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock* 2006; 26(2):134-9.
88. Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H. Raised cardiac troponins. *BMJ* 2004;328:1028-9.
89. Klein Gunnewik JMT, Van der Hoeven JG. Cardiac troponin elevations among critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:342-6.
90. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Ohman M, Sendon JLL, Ryden L, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
91. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* 2004;125:1877-84.
92. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775-80.
93. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka H I, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-9.
94. Metha NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004;95:13-7.

95. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella G P, Lanzani M, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26:31-7.
96. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
97. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-44.
98. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533-41.
99. Solomon MA, Correa R, Alexander HR, Koev LA, Cobb JP, Kim DK, et al. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994;266:757-68.
100. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression. *Intensive Care Med* 2001;27:959-61.
101. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Hutter JF, Spieckermann PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:385-8.
102. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
103. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-41.
104. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
105. De Filippi C, Wassermann S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-9.
106. Mallamaci F, Zocali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Diagnostic value of troponin T for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1884-90.
107. Suprin E, Camus C, Gacovin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000;26:1232-8.

108. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(4):977-83.
109. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenaver F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE-II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(2):93-100.
110. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757-62.
111. Maria AM, Pena Jose M, Aurora F, Jimenez M, Juarez S, Madero R, et al. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 1999;27(7):1303-8
112. Martin C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:272-7.
113. Raponi G, Ghezzi MC, Lun MT, Mancini C. Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in mice immunized with *Escherichia coli* and correlation with mortality after lethal challenge. *Med Microbiol Immunol* 1998;187:11-6.

## **EKLER**

## EK I



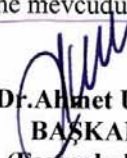
T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI


Oturum Sayısı : 06

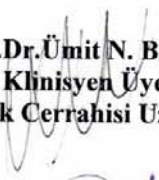
Karar Tarihi : 05.05.2005

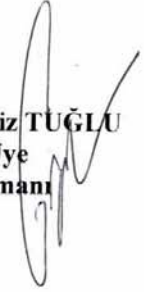
1- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 05.05.2005 tarihinde “ Sepsis Olgularında Atrial ve Beyin Natriüretik Peptid, C-Reaktif Protein ve Troponin I’in Sepsisin Şiddeti ve Prognozu ile İlişkisi adlı TÜTFEK-2005/50 prokol no.lu Araş.Gör.Dr.R.Tuba YÜCEL’İN tez çalışmasını incelemek üzere toplandı.

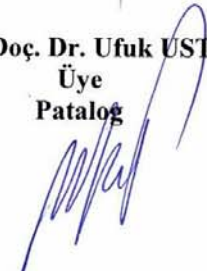
Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Anesteziyoloji Anabilim Dalında yapılacağı, yürütücüsünün Prof.Dr.Beyhan KARAMANLIOĞLU olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına TÜBAP tarafından desteklenmesi koşuluyla; yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

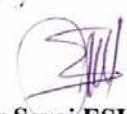
  
Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL  
BAŞKAN  
(Farmakolog)

  
Prof.Dr.Ahmet TEZEL  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları Uzmanı

  
Yrd.Doç.Dr. Ümit N. BAŞARAN  
Klinisyen Üye  
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

  
Doç. Dr. Cengiz TUĞLU  
Klinisyen Üye  
Psikiyatri Uzmanı

  
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA  
Üye  
Patalog

  
Yrd.Doç.Dr. Sevgi ESKİOCAK  
Biyokimya Uzmanı

  
Ecz. İmran OĞUZ  
Üye  
Eczacı

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel ( 0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: ( 0-284)2357652

## EK II

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

**Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı : “Sepsis Olgularında Atrial ve Beyin Natriüretik Peptid, C-Reaktif Protein ve Troponin I'nin Sepsisin Şiddeti ve Prognozu ile İlişkisi”dir**

Bu çalışma, sepsis olgularında atrial ve beyin natriüretik peptid (ANP ve BNP), C-reaktif protein ve Troponin I düzeyleri ile bu marker'ların sepsisin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmıştır.

Bu araştırma ile ilgili olarak, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme ve araştırmacının önerilerine uyma, sizin sorumluluklarınızdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar onun tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 2357641'den 3203 no.lu telefondan Araş.Gör. Dr R.Tuba Yücel'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma herhangi bir kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Adı Soyadı :  
İmza :

Tarih :

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

#### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Araş. Gör. Dr. R. Tuba YÜCEL  
Görevi: Araştırma Görevlisi  
Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. 22030 Edirne  
Tel.-Faks: 284 235 7641/3202  
Tarih ve İmza:

#### **Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:  
Görevi:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

### EK III

**Tablo 2. Gruplara göre hastaların demografik verileri.**

**Grup I: Yaşayanlar**

hasta adı	protokol	yas	cinsiyet
O. Ç.	234421	22	E
N. T.	239052	64	K
E. U.	234989	54	E
H. S.	232896	81	K
Ş. Ö.	233838	81	E
İ. A.	59093	82	E
M. Y.	15590	64	E
N. B.	237996	58	K
Ş. G.	237217	58	E
R. D.	235881	27	K
Y. K.	238044	72	E
S. T.	238804	60	E
F. U.	235326	69	E
E. A.	238248	75	E
Ü. N.	137809	40	K
Ş. T.	238799	66	E
F. A.	241839	81	K
M. B.	240958	58	E
A. G.	248673	54	E
S. K.	231123	52	E

**Grup II: Eksitus Olanlar**

hasta adı	protokol	yas	cinsiyet
A. A.	206012	27	K
A. Ö.	236347	79	E
H. S.	246345	71	E
N. Y.	240752	80	K
H. K.	232100	71	E
H.G.	234915	64	E
F. Ö.	231857	87	K
H. E.	17956	93	K
B. T.	234486	26	K
K. S. B.	16760	46	E
M. K.	166763	57	E
N. B.	235008	65	E
A. G.	90159	81	E
H. Y.	234475	77	E
H. K.	235343	61	E
N. D.	199960	68	K
A. P.	240390	73	E
Ö. G.	178606	49	E
A. O. Ö.	96820	78	E
S. B.	238038	54	E

