

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDE YATAN
SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANISI ALMIŞ
HASTALARDA D VİTAMİNİ VE
MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN
MORTALİTE VE MORBİDİTEYE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ:
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Arş. Gör. Dr. Suna Mehtap ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nazim DOĞAN

ERZURUM-2020

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Suna Mehtap ÇELİK 'e ait ‘‘Yoğun Bakım Ünitimizde Yatan Sepsis ve Septik Şok Tanısı Almış Hastalarda D Vitamini ve Magnezyum Düzeylerinin Mortalite ve Morbiditeye Etkisinin İncelenmesi: Retrospektif Çalışma’’ isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.02.2019 tarih, 01 nolu toplantı ve 39 nolu kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 09.01.2019 tarih, 01 nolu oturum ve 02 nolu kararı ile onaylanmıştır.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis.....	3
2.1.1. Tanımlar	5
2.1.2. Sepsis Epidemiyoloji.....	11
2.1.3. Sepsis Etiyoloji.....	12
2.1.4. Sepsis Patofizyoloji	15
2.1.4.1. Antiinflamatuvar Yanıt.....	17
2.1.5. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular.....	20
2.1.6. Tedavi	25
2.1.7. Prognoz ve Skorlama Sistemleri	32
2.2. Sepsis ve D Vitamini.....	38
2.3. Sepsis ve Magnezyum.....	40
3. MATERYAL VE METOD.....	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ.....	67
7. KAYNAKLAR	69

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. SIRS kriterleri	4
Tablo 2. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımlar	5
Tablo 3. Sepsis için tanısal kriterler (13).	6
Tablo 4. Quick-SOFA kriterleri.	8
Tablo 5. SOFA skoruması	10
Tablo 6. Kültür (+) hastalarda etkenler.	13
Tablo 7. İnfeksiyon kaynakları.....	14
Tablo 8. Sıvı Resüsitasyonunda Hedef Değerler.....	28
Tablo 9. APACHE II Skoruması Sistemi.....	36
Tablo 10. SAPS II Skoruması Sistemi	37
Tablo 12. Yaşayan ve Ölen hastaların Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 13. Yaşayan ve Ölen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması.	48
Tablo 14. D vitamini değerlerine göre skoruması sistemleri ve biyokimyasal belirteçler.....	49
Tablo 15. Magnezyum değerlerine göre skoruması sistemleri ve biyokimyasal belirteçler.....	50
Tablo 16. Hastaların 18-65 yaş arası ve >65 yaş olmalarına göre magnezyum ve D-vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 17. Gruplara ait D vit, magnezyum, GKS, APACHE, SOFA, SAPS-II skorumalarının karşılaştırılması.	52
Tablo 18. D vitamini düzeyine göre grupların karşılaştırılması. (t1: yoğun bakıma kabul, t2:çıkış).....	53
Tablo 19. Yoğun bakıma kabuldeki parametrelere ait korelasyon analizi.	55
Tablo 20. Yoğun bakım çıkıştaki parametrelere ait korelasyon analizi.	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sepsis algoritması.....	9
Şekil 2. T hücrelerin patojenlere yanıtı.....	17



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. D vitamini düzeylerine göre APACHE II skorları.....	49
Grafik 2. D vitamini düzeylerine göre SOFA skorları.....	50
Grafik 3. Yatış Vitamin- D Düzeyleri.....	54
Grafik 4. Tedavi sonu Vitamin- D Düzeyleri	54



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
AIS	: Abbreviated Injury Scale
APACHE	: Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ASCOT	: A Severity Characterization of Trauma
AT III	: Antitrombin III
ATS	: The American Thoracic Society
CD14	: Cluster of differentiation 14
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Basınç
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EDRF	: Endothelium-derived relaxing factor
EPIC II	: The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care
ESICM	: The European Society of Intensive Care Medicine
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Eden Faktör
HMGB1	: High Mobility Group B1
IF- α	: İnterferon alfa
IL-1 β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
INR	: International Normalized Ratio
ISS	: Injury Severity Score
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği

LBP	: LPS bağlayıcı protein
LODS	: Logistic Organ Dysfunction System
LPS	: Lipopolisakkarit
MODS	: Multiorgan Dysfunction Syndrome
MPM	: Mortality Probability Models
NIMV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
ODIN	: Organ Dysfunctions and/or Infection
PAF	: Platelet Activating Factor
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PCWP	: Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PEEP	: Pozitif end-expiratory pressure
PGI ₂	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
qSOFA	: Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment
RTS	: Revised Trauma Score
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO ₂	: Santral Venöz O ₂ Satürasyonu
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SIS	: The Surgical Infection Society
SOFA	: Sepsis Related Organ Failure Assessment Score
sTREM-1	: Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1
TLR	: Toll like reseptör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TRIOS	: Three Days Recalibrated Intensive Care Unite Outcome Score
TRISS	: Trauma Injury Severity Score
TSS	: Trauma Scoring System
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
UFH	: Unfraksiyona heparin
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoŐgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Nazım DOĞAN, değerli hocalarım Prof. Dr. Hüsnü KÜRŐAD, Prof.Dr. Canan ATALAY, Doç.Dr. Mine ÇELİK, Doç.Dr. AyŐenur DOSTBİL, Doç.Dr. İlker İNCE, Doç.Dr. Mehmet AKSOY, Doç.Dr. Ali AHİSKALIOĞLU, Doç.Dr. Elif ORAL AHİSKALIOĞLU, Dr. Öğretim Üyesi Özgür ÖZMEN, Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Enes AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi İrem ATEŞ, Dr. Öğretim Üyesi E.Cem ÇELİK, Dr. Öğretim Üyesi A.Murat YAYIK, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, klinik sekreterimiz Fatih USLU, ameliyathane ve yoğun bakımda beraber görev yaptığımız tüm teknisyen, hemŐire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma sonsuz teŐekkürler sunuyorum.

Dr. Suna Mehtap ÇELİK

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Sepsis ve Septik Şok Tanısı Almış Hastalarda D Vitamini ve Magnezyum Düzeylerinin Mortalite ve Morbiditeye Etkisinin İncelenmesi: Retrospektif Çalışma

Amaç: Bu gözlemsel retrospektif çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda D vitamini ve Mg düzeyleri ile sepsis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 01.01.2017- 01.01.2019 tarihleri arasında Üniversite hastanemizin Anestezi ve Reanimasyon Yoğunbakım Ünitesinde sepsis ve septik şok tanısı alıp yatırılarak takip ve tedavi edilen 299 hastanın dosya ve elektronik ortam kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi.

Kayıtlardan yapılan değerlendirme sonucunda, Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine- SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine- ESICM) 2016 Sepsis-3 tanı kriterlerine göre sepsis tanısı olarak tedavi edilen hastalar incelendi. Dosya kayıtlarından sepsis tanı kriterleri tekrar değerlendirilerek sepsis tanısı bir defa daha ortaya kondu. Belirlenen kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, GKS(Glaskow koma skoru), prokalsitonin (PCT), C reaktif protein (CRP), D vitamini düzeyi, Magnezyum(Mg) düzeyi, hastalık ciddiyet skorlama sistemi olarak Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II), Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assesment-SOFA) ve Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score-SAPS II) ve gelişen mortalite ve morbidite durumları değerlendirilerek kaydedildi.

Bulgular: Yoğun bakım ünitesinde sepsis ve septik şok tanısı ile takip edilen hastaların %84'ünde D vitamini düzeyi <20 ng/dL idi. D vitamini düzeylerine göre hastalar değerlendirildiğinde D vitamini <20 ng/dL olan hastalar ile D vitamini>20 ng/dL olan hastalarda yatış GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Prokalsitonin

düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p>0.05$) 65 yaş ve üstündeki hastalarda ölenlerde D vitamini düzeyinde yatışa göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı ($p=0,044$).

D vitamini düzeyinin hem yatışta ve hem de yoğun bakım ünitesinden çıkışta 20 ng/dL'nin altında olan hasta sayısı istatistiksel olarak çok daha anlamlı bir şekilde sepsis hastalarında fazlaydı($p<0.01$); fakat D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması mortalite üzerine etkisi anlamlı değildi.($p>0.05$)

Mg değerlerine göre hastalar değerlendirildiğinde, hipomagnezemi olan hastalar ile normomagnezemi olan hastalarda yatış GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldığında hipomagnezemi grubunda anlamlı artış fark bulunmuştur. ($p<0.05$)

Yoğun bakımda vefat eden hastaların verileri karşılaştırıldığında D vitamini ve magnezyum değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada; yoğun bakım tedavisi gerektiren sepsis ve septik şok hastalarında D vitamini düzeylerinin düşük olduğu, D vitamini düzeyinin düşük ya da yüksek olmasının mortalite üzerine etkisinin anlamlı bulunmadığı, ileri yaş hastalarda takip sırasında D vitamini düzeylerindeki düşmenin mortalite üzerine etkisinin olabileceği, Magnezyum yatış değerlerinin mortalite üzerinde anlamlı etkisinin bulunmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Septik şok, D vitamini, Magnezyum, SOFA, APACHE II, SAPS II

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Vitamin D and Magnesium Levels on Mortality and Morbidity in Patients Diagnosed with Sepsis and Septic Shock in Our Intensive Care Unit: A Retrospective Study

Objective: The purpose of this observational retrospective study is to evaluate the relationship between vitamin D and Mg levels and sepsis.

Materials and Methods: Our study was carried out with the retrospective evaluation of the file and electronic media records of 299 patients who were diagnosed with sepsis and septic shock in Anesthesia and Reanimation Intensive Care Unit between 01.01.2017 and 01.01.2019. As a result of the evaluation made from the records, patients treated with the diagnosis of sepsis according to the Sepsis-3 diagnostic criteria (Society of Critical Care Medicine-SCCM and European Society of Intensive Care Medicine-ESICM 2016) were examined. Sepsis diagnosis was made once again by reviewing sepsis diagnostic criteria from file records. Patients meeting the determined criteria were included in the study. Demographic data, vitamin D and magnesium levels, procalcitonin levels, GKS, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) scores and developing mortality and morbidity conditions were recorded.

Results: Vitamin D level was <20 ng / dL in 84% of the patients who were followed up in the intensive care unit with the diagnosis of sepsis and septic shock. When the patients were evaluated according to vitamin D levels, no significant difference was found in GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Procalcitonin levels in patients with vitamin D <20 ng / dL and in patients with vitamin D > 20 ng / dL ($p>0.05$). In patients who died at the age of 65 and over, vitamin D level decreased statistically significantly compared to hospitalization ($p = 0.044$).

The number of patients whose vitamin D level was below 20 ng / ml both at hospitalization and at the exit from the intensive care unit was statistically much more

significant in sepsis patients ($p < 0.01$); however, the vitamin D level below 20 ng / ml was not significant on mortality. ($p > 0.05$)

When patients were evaluated according to Mg values, there was a significant difference in GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Procalcitonin levels in patients with hypomagnesaemia compared to patients with normomagnesaemia. ($p < 0.05$)

When the data of patients who died in intensive care unit were compared, changes in vitamin D and magnesium values were statistically insignificant. ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study; Vitamin D levels were found to be low in patients with sepsis and septic shock requiring intensive care treatment. The effect of low or high vitamin D on mortality was not significant, in elderly patients, a decrease in vitamin D levels during follow-up may have an effect on mortality. Magnesium values at hospitalization have no significant effect on mortality.

Keywords: Sepsis, Septic shock, vitamin D, Magnesium, SOFA, APACHE II, SAPS II

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis ve septik sok yoğun bakım hastalarında mortalitenin en sık sebebidir.

(1) Her yıl dünyada milyonlarca insanı etkileyen şiddetli sepsis ve septik şok, dört kişiden birininin (ve daha fazlasının) ölümüne sebep olan ve insidansı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. (2)

Son yıllarda tıbbi teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen sepsis, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, hayatı tehdit edici önemli bir unsur olmaya devam etmektedir. Son yıllarda yoğun tedavi uygulamaları ve invaziv girişimlerin sıklığında artmaya bağlı olarak sepsis insidansı ve mortalitesinde de artış meydana gelmiştir. Sepsis tanısı için artan farkındalık, teşhis ve tedavide invaziv prosedürlerin , karşılaşılan dirençli mikroorganizmaların sayısının, sepsis ve septik şok gelişiminde daha fazla risk altında olan yaşlı hasta popülasyonunun giderek artması sepsis ve septik şok insidansının artmasından potansiyel olarak sorumlu olan faktörler olarak sayılabilir.(3)

D vitamini kemik sağlığı için kalsiyum ve fosfor homeostazını kontrol eden bir prohormondur. Son çalışmalar D vitaminin ekstra endokrin fonksiyonlara sahip olduğunu göstermiştir. D vitamini reseptörleri (VDR) makrofajlar gibi hücrelerde bulunur ve bu da D vitaminin doğuştan gelen immünitide rol oynadığını gösterir.(4)

Adaptif immünitide inhibe edici rolünün aksine, D vitamini doğal immün sistemin güçlü bir aktivatörüdür ve mikrobiyal istilasına karşı doğal savunma mekanizmaları için bir bütün olabilir. D vitamini metabolitleri, doğuştan gelen ve adaptif sistem hücrelerinin modülatörleri olarak hareket eden insan bağışıklık sistemi üzerinde önemli pleiotropik etkilere sahiptir. Biyolojik olarak aktif 1,25 (OH) 2D3, antimikrobiyal peptitleri, kateksin (LL-37, aktif şekli) ve doğal immün sistem tarafından β -defensini arttırmak için doğrudan sinyali artırır.(5)

Mevcut kanıtlar, D vitamini eksikliğinin kritik hastalardaki sepsisin veya yüksek mortalite oranının bir belirleyicisi olabileceğini göstermektedir. Dahası, sepsis insidansında ve mortalitesinde, kış aylarında daha yüksek oranlarla istatistiksel olarak

anlamli bir mevsimsel değişiklik vardır, bu da D vitamini seviyelerinin mevsimsel değişimleri ile ilişkili olabilir. Gram pozitif bakteriler, invaziv pnömokok hastalığı, meningokok hastalığı ve A grubu streptokok hastalığı, 25 (OH) D3 konsantrasyonları düşük olduğunda daha sık görülür.(6)

Son zamanlarda yapılan meta-analizler, D vitamini eksikliğinin kritik hastalıkta ağır enfeksiyon, sepsis ve mortalite duyarlılığı ile olan ilişkisini desteklemektedir. Kritik sepsisli veya sepsissiz hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı %38 ile %100 arasında değişmekte olup, kritik olmayan birimlerde yatan hastalarda bulunanlardan daha yüksektir.(4)

“Unutulmuş elektrolit” olarak da bilinen Magnezyum (Mg), dördüncü en bol bulunan katyon ve vücutta en bol bulunan ikinci hücre içi katyondur. Mg eksikliği birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Mg eksikliği, nöroendokrin yolaklarının aktivasyonu yoluyla sistemik bir stres tepkisi yaratır. YBÜ hastalarında birçok hastalığın patofizyolojisi ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.(7)

Bu gözlemsel retrospektif çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda optimal D vitamini ve Mg grubuyla karşılaştırıldığında D vitamini ve Mg eksikliği ile sepsis arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. Çalışmanın ikinci amacı ise D vitamini ve Mg düzeylerinin hastalığın ciddiyeti arasındaki korelasyonun olup olmadığının gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis, bakteriler tarafından bitkisel ya da hayvansal organik maddelerin yıkılması anlamına gelen bir kelime kökeninden türetilmiş bir sözcüktür. Sepsisin kelime olarak en eski kullanımına, “Çürüdüm” anlamına gelen “sepo” ”σηπω” şeklinde Homeros’un şiirlerinde rastlanmaktadır. MÖ 460-370 yıllarında ise Hipokrat tarafından “ağ örgüsünün bozulması, ayrışması” anlamında olan “sepidon” “σηπεδω” kelimesi ile simgelenmiştir.(8)

Sepsis; enfeksiyona sekonder gelişen, ağır sepsis ve septik şoka kadar ilerleyebilen sistemik ve zararlı konak yanıtıyla karakterize, ölümcül klinik bir tablodur.(2) Sepsisin tanımı konusunda yıllar içinde birçok değişiklik yapılsa da sepsis; şüphelenilen veya dökümente edilen enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS) bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlanabilir.(9) Enfeksiyon bölgesinden uzak dokularda meydana gelen kardinal inflamasyon belirtileri (örn., vazodilatasyon, lökositoz, artmış mikrovasküler geçirgenlik) ile karakterizedir. Hastalık şiddeti spektrumu sepsisten ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna kadar değişebilir.(10)

Sepsisin başlangıcı ve ilerleyişi hakkındaki güncel teoriler, pro-inflamatuar mediatörlerin yoğun ve kontrolsüz bir şekilde salınmasının, yaygın doku hasarına yol açan bir olaylar zincirini başlatması olasılığını içeren, inflamatuvar yanıtların düzensizliğine odaklanır. İmmün disfonksiyon derecesinin sepsisin ciddiyeti ile korele olduğu düşünülmektedir. Sepsis, başlangıçta inflamatuvar mediatörlerdeki artışların olduğu hiperinflamatuvar bir süreçle karakterize edilebilir; ancak sepsis devam ettikçe, bir antiinflamatuvar ve immünsüpresif duruma doğru bir geçiş söz konusudur. (11)

Sepsis; tanınması, tespiti ve tedavisi zor olan bir sağlık sorunudur. Zamanında ve hızlı tanı, başarılı tedavi için gereklidir. Sepsiste mortaliteyi en aza indirmek için hızlı, uygun ve yoğun bir tedavi uygulamak gereklidir. Farklı klinik bulgular ve klinik seyirler nedeniyle sıklıkla tanı gecikmeler görülmektedir. Ortak bir terminoloji

geliştirebilmek ve klinik tabloyu tanımlamak amacıyla çalışmalar yapılmış, kılavuzlar oluşturulmuş ve özellikle ulusal dernekler ile iş birliği yapılarak oluşturulan bu kılavuzların dünya genelinde kullanılması amaçlanmıştır.

1991 yılında sepsisin tanısı, tedavisi ve izleminde standardizasyon sağlamak için Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri'nin (Society of Critical Care Medicine-SCCM) biraraya gelmesi ile bir uzlaşma toplantısı yapılmıştır. Sepsiste konak yanıtının sonucu belirlediği ilk kez ileri sürülmüş; Bone, Dellinger, Sprung ve Sibbald tarafından terminolojide ortak noktalar belirlenebilmesi için yoğun çalışmalar başlatılmıştır. Bu toplantıda septisemi, septik sendrom ve refrakter şok gibi bazı terimler nonspesifik olmaları nedeniyle terminolojiden çıkarılmış, sepsis ve sepsisle ilgili diğer durumlar yeniden tanımlanmıştır. Tanımlamalar sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MODS) olarak sınıflandırılmıştır..(12) 1992 yılında toplantı tekrarlanmış ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) terimi tıp literatürüne kazandırılmıştır.(12) Sepsis 'enfeksiyona karşı konağın gösterdiği kontrolsüz sistemik enflamatuvar yanıt' olarak tanımlanmıştır. (12) Bu toplantıya göre SIRS (Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu) tanısı aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı halinde konulabilir:

Tablo 1. SIRS kriterleri

1.Ateş ≥ 38 °C veya ≤ 36 °C,
2.Kalp hızı >90 atım/dk,
3.Solunum hızı >20 /dk veya $PCO_2 < 32$ torr,
4.Lökosit sayısı ≥ 12.000 /mL veya ≤ 4.000 /mL veya
5.Lökosit sayısı normal olmasına karşın immatür band formların >10 olması.

2.1.1. Tanımlar

Tablo 2. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımlar

Enfeksiyon: Steril konak dokularında mikroorganizmaların bulunmasıdır ve konakta inflamatuvar cevabın görülmesi şart değildir. Semptomatik, asemptomatik veya subklinik olabilir.
Bakteriyemi: Dolasımda canlı bakterilerin bulunmasıdır. Kan kültürü pozitifliği ile tanı konulur.
Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS (Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu) tanısı aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı halinde konulabilir: <ul style="list-style-type: none">• Vücut ısısının >38 °C veya <36 °C olması• Kalp atım hızının >90 atım/dk olması• Solunum hızının >20/dk veya PaCO₂ <32 mmHg olması• Lökosit sayısının >12 000/mm³ veya <4 000/mm³ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyon varlığında SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte hipotansiyon, hipoperfüzyon veya organ fonksiyon bozukluğunun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon veya perfüzyon bozukluğunda oligüri, laktik asidoz veya mental durumda değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncı < 90 mmHg olması veya başka bir sebep olmaksızın sistolik kan basıncındaki düşüklüğün > 40 mmHg olmasıdır.
Septik Şok: yeterli sıvı replasmanına rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (oligüri, laktik asidoz, akut mental değişiklik gibi) olması durumudur.

SIRS kavramının enfeksiyöz nedenlerin yanında non-enfeksiyöz nedenlerle de oluşabileceği vurgulanmış ve sepsis tanımı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu+dökümente edilen enfeksiyonla sınırlandırılmıştır.

Sepsis tanımına ek olarak şiddetli sepsis, akut organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis olarak tanımlanmıştır. Yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmasına rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulguları ve/veya organ işlev bozukluklarının devamlılığına septik şok denilmiştir. Birden fazla organda akut veya subakut işlev bozukluğunun gelişmesi ile karakterize durum çoklu organ yetmezliği sendromu olarak adlandırılmıştır.

Bu toplantıdan yaklaşık 10 yıl sonra bilimsel çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda sepsisle ilgili tanımların yeniden gözden geçirilmesi gerektiği

düşünölmüş ve “The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)”, ”The American Thoracic Society(ATS)”, “The Surgical Infection Society” (SIS), SCCM ve ACCP gibi kuruluşların işbirliği ile 2001 yılında “ Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı” yapılmıştır. (13)

İkinci uzlaşI toplantısında SIRS kriterleri genişletilerek sepsisi düşöndürten kriterler olarak bir dizi kriter yayınlanmıştır. 2001 yılında yapılan toplantının sonuçları 2003’te açıklanmış olup güncellenme sırasında biyokimyasal belirteçler ve hipoperfüzyonla ilişkili semptomlar da göz önüne alınmış, bu bulguların özellikle erken tanıdaki yeri vurgulanmış ve inflamasyonun klinik bulgularından ziyade immünolojik ve biyokimyasal belirteçlerin önemi ön plana çıkarılmıştır.

SIRS pozitifliği ve dokümanite edilen enfeksiyon varlığında veya dokümantasyon olmaması durumunda da şüphenilen enfeksiyon varlığında sepsis tanısının düşünölmesi gerektiği vurgulanmıştır. Septik şok veya diğere nedenlerle açıklama getirilemeyen persistan arteriyel hipotansiyon ile seyreden akut dolaşım yetmezliği olarak tanımlanmış olan şiddetli sepsisin tanımlamasında herhangi bir değışiklik yapılmamıştır. (Tablo3)

Tablo 3. Sepsis için tanısal kriterler (13).

<p>Genel Bulgular: Vücut ısısı >38.3°C ya da < 36 °C Kalp hızı >90/ dk veya Yaş için normal değere >2 SD üzerinde</p> <p>Taşipne Mental durum değışikliği Pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20mL/kg) veya belirgin ödem Diyabet tanısı olmayan hastalarda hiperglisemi (plazma glikozu >110 mg/dL veya 7.7 mmol/L)</p>
<p>Enflamatuvar Bulgular: Lökositoz (lökosit sayısı >12.000 µL/1) Lökopeni (lökosit sayısı <4.000 µL/1) Normal lökosit sayısı ile birlikte >%10 immatür nötrofil Normal değere >2 SD üstü Plazma C-reaktif protein Normal değere >2 SD üstü Plazma Prokalsitonin</p>

Tablo 3. (Devam)

<p>Hemodinamik Bulgular: Arteriyel hipotansiyon (Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg, Ortalama arteryel basınç<70 mmHg, erişkin hastada sistolik kan basıncında > 40 mmHg düşme veya yaş için normal değerın <2 SD altı) ScvO₂ >%70, Kardiyak indeks <3.5 l/dk/m²</p>
<p>Organ Disfonksiyonları: Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300) Akut oligüri (yeterli sıvı replasmanına rağmen en az 2 saat boyunca idrar miktarı <0.5 mL/kg/saat) Organ disfonksiyonu bulguları Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300) Kreatinin artışı (>0.5 mg/dL veya 44.2 µmol/L) Koagülasyon bozuklukları (INR >1.5 veya aPTT >60 sn.) İleus Trombositopeni (<100.000 µL) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 µmol/L)</p>
<p>Doku Perfüzyon Bulguları : Hiperlaktatemi (>3 mmol/L) Azalmış kapiller dolun veya beneklenme</p>

Nonenfeksiyöz nedenlerle de oluşabilen klinik bir tablo olan SIRS, bu tanımlara dahil edilmemiştir. Sepsis ile birlikte hipotansiyon, hipoperfüzyon veya organ fonksiyon bozukluğunun bulunması olarak tanımlanan ağır sepsis tanımı, sepsis ve 2016 yılında septik sok tanımlarında hipoperfüzyon ve organ disfonksiyonu olan hastaları da içermesiyle birlikte kullanılmamaya başlanmıştır.

2014 yılında “European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)” ve “Society of Critical Care Medicine (SCCM)” kuruluşları tarafından konusunda ötor kişiler görevlendirilmiş ve son uzlaş toplantısından sonra kaydedilen önemli ilerlemeler doğrultusunda sepsis tanımı ve yönetiminde yeniden inceleme ihtiyacı doğmuştur.

2016 yılında Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları “Sepsis-3” yayınlanmıştır.(14) 1992 ve 2003 yıllarındaki sepsis uzlaş toplantılarının sonuçları “Sepsis-1” ve “Sepsis-2” olarak yeniden adlandırılmıştır.

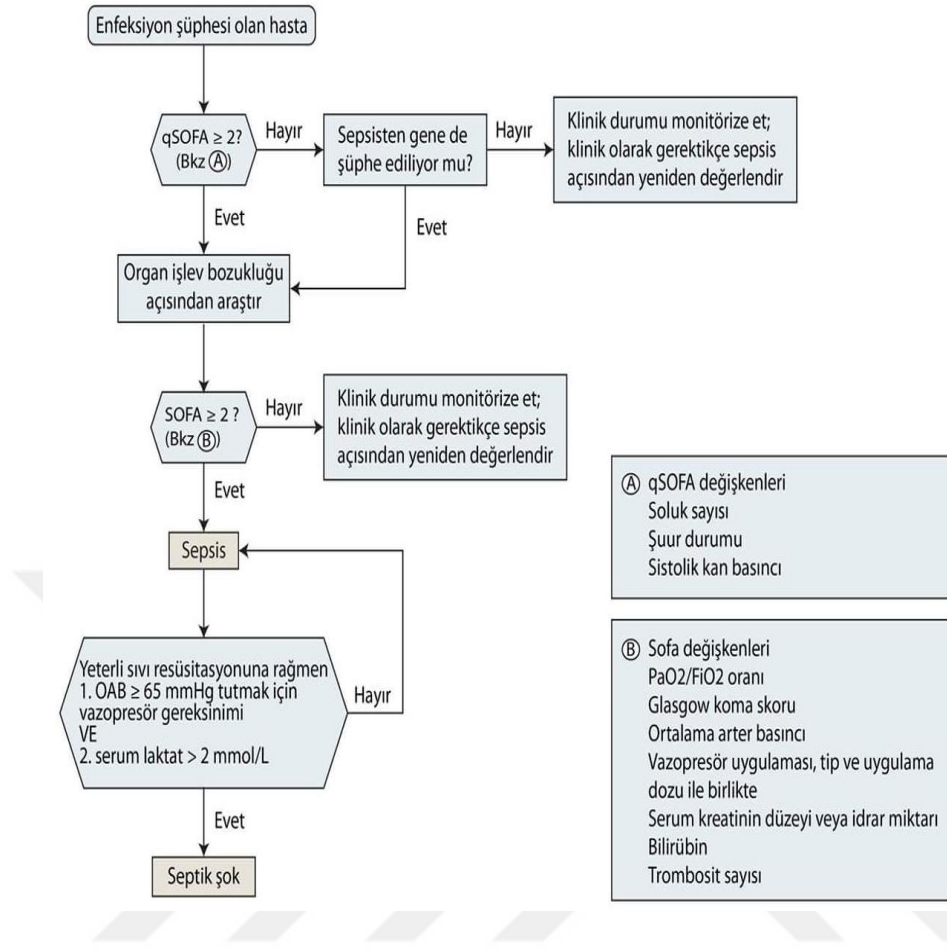
“Sepsis-3”te sepsis, enfeksiyona karşı konak yanıtının düzensiz olması sonucu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu tablosu olarak tanımlanmıştır. En son yapılan tanımlamada ise sepsis, enfeksiyona karşı oluşturulan zararlı ve çözümsüz yanıtın organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olmasıdır.(15) 1992 yılından beri kullanılmakta olan SIRS tanımı ise sepsis tanımından çıkarılmıştır. (14)

SIRS’ın çıkarılması ile sepsis tanımında oluşan inflamasyondan ziyade enfeksiyon ve organ disfonksiyonun önemli olduğu vurgulanmıştır. Sepsis varlığında zaten organ disfonksiyonu varlığı düşünülmesi gerektiği için şiddetli sepsis tanımından vazgeçilmiştir. Sepsiste erken tanının önemi vurgulanmış, sepsis şüphesi varlığında tanının konulmasını hızlandırmak için acil servisteki ve hastanede yatan hastalar için “quick-SOFA” kullanımı önerilmiştir.

qSOFA, solunum sayısının 22/dk’dan fazla olması, bilinç bozukluğunun oluşu ve sistolik kan basıncının 100 mmHg’nın altında olması şeklinde 3 kriterden oluşmakta ve kriterlerden 2 veya daha fazlasının pozitif olması halinde qSOFA pozitif kabul edilmektedir. (21). (Tablo 4)

Tablo 4. Quick-SOFA kriterleri.

Solunum sayısı $\geq 22/\text{dk}$
Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13
Sistolik kan basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$



Şekil 1. Sepsis Algoritması (16).

Sepsisin klinik olarak tanısı diye bir kavramdan ilk defa bahsedilmiştir. Buna göre, dökümanite edilmiş veya şüphelenilen enfeksiyon birlikte SOFA “Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment” skorunda 2 veya daha fazla değişikliğin akut olarak gerçekleşmesi sepsiste tanı kriteri olarak sayılmıştır.

Tablo 5. SOFA skorlaması

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

*Bu sınıırn ötesindeki değerler 0 puan alır.

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

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

SOFA skoru, olası son organ disfonksiyonu olan septik hastaları tanımlamak için solunum, kardiyovasküler, hepatik, pıhtılaşma ve nörolojik bileşenlere odaklanmaktadır.(17)

SOFA skorunun hasta yönetimi için bir araç olarak değil, septik bir hastayı klinik olarak karakterize etmenin bir yolu olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücrel metabolizma anormalliklerinin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmıştır. (18)

Klinik olarak septik şok, MAP 65 mm Hg üzerinde tutulabilmesi için vazopresör tedavi gerektiren ve yeterli sıvı replasmanına rağmen serum laktat

seviyesi > 2 mmol / L (18 mg / dL) olan dirençli hipotansiyona sahip olunması durumudur. Bu kriterlerin varlığında hastane mortalitesi % 40'ın üzerindedir. (18)

Sepsis yönetimi konusunda uzman bir grup, sepsiste tedavi sonuçlarını geliştirme ve sepsiste farkındalığı arttırmak adına “Sepsiste Sağkalım Kampanyası” adı altında tedavi kılavuzları yayınlanmış ve mortalite oranlarında düşüş amaçlanmıştır. “Sepsiste Sağkalım Kampanyası” yönergeleri ilk olarak 2004'te yayınlanmış; 2008, 2012 ve son olarak da 2016'da revize edilmiştir. (2, 19-21)

“Sepsiste Sağkalım Kampanyası” verilerine göre mortalite oranı Avrupa'da %41, ABD'de %28.3' olarak saptanmıştır. (22)

2.1.2. Sepsis Epidemiyoloji

Her yıl sepsis insidansında %1.5 oranında artış görülmektedir. (23) Yürütülen çok merkezli çalışmalarla yıllar içerisinde bölgesel olarak insidanslar elde edilmiş olsa da dünya genelinde bir insidans elde etmek zordur. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl sepsis insidansı artış göstermektedir. ABD'de sepsis insidansı 1979 yılında 100.000'de 82.7 iken, yıllar içinde artış göstererek 2000 yılında 100.000'de 240,4 olarak görülmüştür.(24) 2015 yılında yayınlanan, Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise sepsis insidans oranı 100.000'de 535 vaka olarak bulunmuştur.(25)

7 ülkeden 27 çalışmanın yakın zamanda yapılan metaanalizinde, dünya çapında her yıl 31.5 milyon sepsis ve 19.4 milyon şiddetli sepsis vakasının meydana geldiği tahmin edilmektedir. (26)

İnsidanstaki artış genel olarak popülasyondaki yaşlanmaya bağlanmaktadır. Popülasyonda yaşlanma olması, immün sistemin zayıf olduğu, cerrahi işlemlerin uzun sürdüğü, dirençli patojenlere maruziyetin arttığı ve yüksek riskli olan kişi sayısında artış olması anlamına gelmektedir. (24)

Organ yetmezliğine kadar ilerleyen sepsis için risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş ve siyah ırktır. (23, 24)

1980'li yıllardan önce en sık etkenler gram negatif bakteriler olmasına rağmen son yıllarda gram pozitif bakterilerde artış görülmüş ve günümüzde gram pozitif bakteriler daha baskın hale gelmişlerdir. 1990'lı yıllardan sonra ise fungal patojenlerin neden olduğu sepsis insidansı artış göstermiştir. (24)

Mortalite oranı yaş ile ve yetmezliğe giren organ sayısı ile orantılı olarak artış göstermektedir. Yüksek morbidite ve mortalitenin yanında sepsisin ciddi bir ekonomik kayıba sebep olduğu da görülmektedir. (24)

2.1.3. Sepsis Etiyoloji

Hastane kökenli enfeksiyonların ve invaziv girişimlerin artması ile önceleri yüksek oranda Gram negatif sepsis etkenleri daha yaygınken Gram pozitif (+) mikroorganizmalarda yıllar içinde artış görülmüştür. (27). Sepsisin epidemiyolojik bir çalışması, 1979'dan 2000'e kadar olan sürede gram-pozitif enfeksiyonların gram-negatif enfeksiyonları aştığını göstermiştir. (24)

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sık kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler bakteri direncinin giderek artmasına neden olmuştur. (28)

Çalışmalar, gram-pozitif organizmalara artan bir şekilde vuku gösterse de Avrupa'da yürütülen bir çalışmada gram-pozitif ve gram-negatif organizmaların eşit frekansta olduğu rapor edilmiştir. (29) Başka bir çalışmada, EPIC II (The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) ise Gram (-) organizmalar daha fazla bildirmiştir. (30)

Enfeksiyon etkenleri sırası ile *Staphylococcus aureus* (%20.5), *Pseudomonas* türleri (%19.9), *Enterobacteriaceae* (sıklıkla *E. coli*, %16.0) ve *mantarlar* (%19) olarak bildirilmiştir. En sık görülen gram- pozitif mikroorganizma S.aureus iken gram-

negatifler *Pseudomonas* türleri ve *E.coli*'dir. Hastane mortalitesi ile ilişkilendirilen organizmalar ise *Acinetobacter*, *Enterococcus*, ve *Pseudomonas* türleridir. (30)

Tablo 6. Kültür (+) hastalarda etkenler

	Sıklık (%)		Sıklık (%)
Gram-pozitif	46.8	Anaeroplara	4.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.5	Diğer bakteriler	1.5
MRSA	10.2	Mantarlar	
<i>Enterococcus</i>	10.9	<i>Kandida</i>	17.0
<i>S. epidermidis</i>	10.8	<i>Aspergillus</i>	1.4
<i>S. pneumoniae</i>	4.1	Diğer	1.0
Diğer	6.4	Parazitler	0.7
Gram-negatif	62.2	Diğer organizmalar	3.9
<i>Pseudomonas</i> türleri	19.9		
<i>Escherichia coli</i>	16.0		
<i>Klebsiella</i> türleri	12.7		
<i>Acinetobacter</i> türleri	8.8		
<i>Enterobacter</i>	7.0		
Diğer	17.0		

510 çalışmalık geniş bir meta analizde Gram (+) bakteriyemi ile karşılaştırıldığında Gram negatif bakteriyemiye bağlı mortalite oranının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (31)

En yaygın bakteriyemi koagülaz (-) *Stafilokok* ve *E.coli* kaynaklı olmasına rağmen bu etkenlere bağlı ölüm oranları (%20 ve %19) diğer etkenlerle (*Candida* (%43) ve *Acinetobacter* (%40) türleri) kıyaslandığında çok daha düşüktür. Kan kültürleri tipik olarak vakaların sadece üçte birinde pozitifdir ve vakaların üçte birinde tüm bölgelerdeki kültürler negatiftir.(32) En sık enfeksiyon kaynağı solunum yolu enfeksiyonlarıdır.(33) Pnömoni, tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturan en yaygın nedendir ve bunu karın içi ve idrar yolu enfeksiyonları takip eder.(32) Erkek cinsiyet

ve alkol kullanımı özellikle pnömoni gelişiminde risk faktörüdür. (34) Kadınlarda ise genitoüriner enfeksiyonlar sık olarak görülmüştür. (33)

Tablo 7. İnfeksiyon kaynakları

İnfeksiyon Kaynağı	Sıklık(%)
Solunum Yolu	63.5
Abdominal	19.6
Bakteriyemi	15.1
Renal/üriner sistem	14.3
Cilt /yumuşak doku	6.6
Katater ilişkili	4.7
Santral sinir sistemi	2.9
Diğer/tanımlanmamış	7.6

2.1.3.1. Sepsis Risk Faktörleri

Sepsis gelişimi için risk faktörleri

Yaş

- Çok genç (<2 yaş)
- > 55 yaş

Kronik ve ciddi hastalık

- Kanser
- Şeker hastalığı
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- Siroz veya safra yollarında tıkanıklık
- Kistik fibrozis
- Kronik böbrek hastalığı
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kollajen vasküler hastalık
- Obezite

Bozulmuş bağışıklık

- Transplantasyon
- Kemoterapi
- Radyasyon tedavisi
- İlaç aracılı immün süpresyon
- Kan nakilleri

Cilt bariyerinin bozulması

- Travma
- Cerrahi yaralanma
- Kateterizasyon veya entübasyon
- Yanıklar
- Enterokolit

Kronik enfeksiyonlar

- HIV
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Pnömoni
- Dekübitus veya iyileşmeyen dermal yaralar

Diğer

- Protein kalorili yetersiz beslenme

2.1.4. Sepsis Patofizyoloji

Sepsis fizyopatolojisinin anlaşılması, daha iyi tedavi olanağı sağlamak ve yöntemleri geliştirmek adına sepsis sürecini tetikleyen etkenlerin bilinmesi oldukça önemlidir.

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır. Bu konuda üzerinde en çok durulan toksin ise Gram negatif bakterilerin endotoksinidir. Endotoksinin lipid A kısmı lipopolisakkarid (LPS) yapıdadır ve toksisiteden sorumlu olan bölümdür.

Bunun yanında inflamasyona; gram pozitif bakterilerin peptidoglikan ve teikoik asit gibi hücre duvarında bulunan yapısal komponentler, ekzotoksinler ve kapsül antijenleri (S.pyogenes'in pirojenik toksinleri, S. aureus'un toksik sok sendromu toksinleri [TSST], P. aeruginosa'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarındaki antijenik yapılar, paraziter ve viral antijenler neden olabilir. Bu bahsedilen toksinler ve antijenik yapılar dolaşımdaki mononükleer fagositik hücrelerde bulunan CD14 reseptörüne bağlanmak sureti ile uyarırlar.

Fibroblastlar, düz kas hücreleri, dendritik hücreler gibi yüzeyinde CD14 reseptörü bulunmayan hücrelerde ise antijenik yapılar sCD14 reseptörü etkileşime girerek bu hücreleri uyarırlar. Sağlıklı bireylerin serumlarında da bulunan sCD14'ün düzeyi sepsiste belirgin olarak artar. (35)

CD14'ün bulunuşu ile konakçının lipopolisakkarite yanıtı anlaşılmıştır ancak hücre içine uzanımı olmayan mCD14 ile LPS-LBP (LPS-bağlayıcı protein) kompleksinin hangi yolak üzerinden hücrelerin aktivasyonunu sağladığı açıklanamamıştır. "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfiyle bu belirsizlik ortadan kalkmıştır. Sonrasında kısa bir süre içinde birçok TLR bulunmuştur. Fungal ve bakteriyel kaynaklı proteinlere karşı çok sayıda TLR tanımlanmıştır. TLR-4, lipopolisakkarit reseptörüdür. Gram-pozitif hücre duvarındaki yapılar TLR-2 aracılığı ile tanınır. Bir TLR, sadece bir yapıya değil birden fazla mikrobiyolojik yapıya hatta farklı mikroorganizmaların yapılarına da reseptör görevi görmektedir. Bir enfeksiyöz mikroorganizmaya karşı farklı yanıtların oluşması da TLR'in bu kadar çeşitli olması ile açıklanabilir. (35)

Monositlerden interlökin 1 (IL-1), IL-6 ve IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF), *Platelet Activating Factor* (PAF) salınır. T hücrelerini aktive eden IL-1 ve IL-6; IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktör(GM-CSF) ve γ -interferonun salgılanmasını sağlarlar.(36)

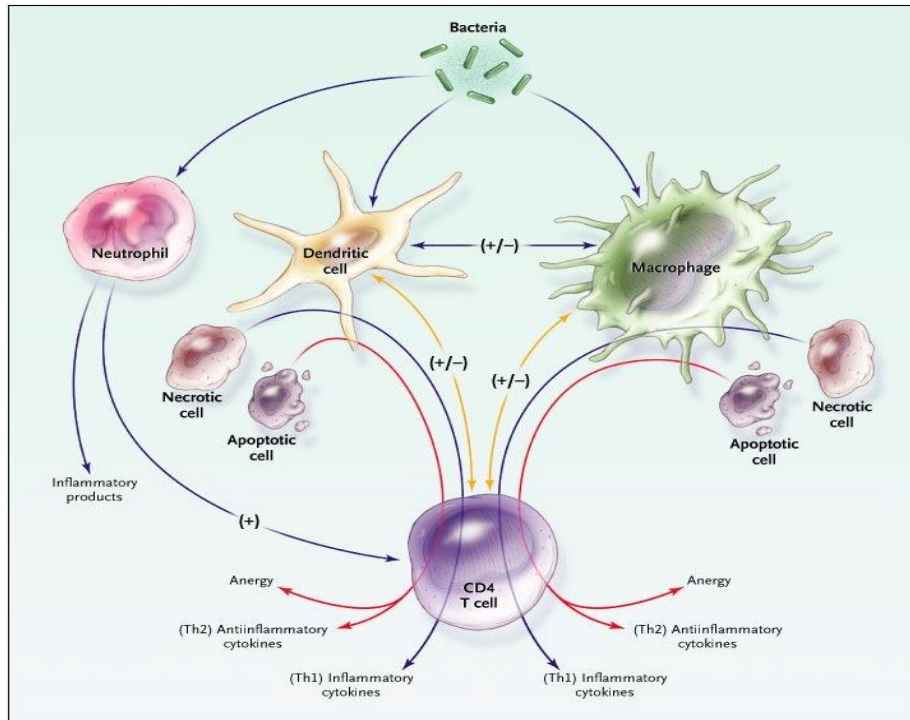
Böylelikle C3a ve C5a açığa çıkarak mast hücrelerini ve bazofili uyarır ve başta histamin olmak üzere çoğunluğu hipotansif olan vazoaktif medyatörlerin açığa çıkmasına neden olur.

Ayrıca C5a nötrofilleri aktive ederek endotel hücelere adezyonunu sağlar. Önceleri endotel deprese edici özelliği ile tanınan nitrik oksit (NO) , endotel hüceleri aracılığıyla salgılanır ve sepsisteki generalize vazodilatasyondan sorumludur.

2.1.4.1. Antiinflamatuvar Yanıt

Birbirine ters etkileri olan mediatörler, sitokinler ve moleküllerle sepsiste görülen abartılı inflamatuvar yanıt dengelenmeye çalışılır. Aktive edilmiş CD4 T hüceleri, iki farklı ve antagonistik profilden biriyle sitokinleri salgılayacak şekilde programlanır. (37, 38)

CD4 T hüceleri ya T helper 1 (Th1) aracılığı inflamatuvar sitokinleri (TNF- α , interferon- γ , and interleukin-2) ya da T helper 2 aracılığı ile antiinflamatuvar sitokinleri (interleukin-4 and interleukin-10) salgılanmasını sağlarlar. IL-10, anti-inflamatuvar sitokinlerin prototipidir. CD4 T hücelerinin Th1 veya Th2 tepkisine sahip olup olmadığını belirleyen faktörler bilinmemektedir, ancak patojen türü, bakteriyel aşılamanın büyüklüğü ve enfeksiyon bölgesinden etkilenebilir. (11)



Şekil 2. T hücelerin patojenlere yanıtı (11)

Antiinflamatuvar sitokinlerin etkilerine ek olarak endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinde artış, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, prostanoidler ve PAF salınımı, metabolik aktivitede artış (katekolamin salınımında ve kortizol üretiminde artış) meydana gelir.

Sepsis hastalarında immüitenin baskılanmasının dikkate değer bir nedeni ise lenfosit apoptozudur. Bu hastalar çoğunlukla lenfopeniktir. Ek olarak septik hastalarda B ve CD4 lenfositlerin bazı subgruplarında da azalma gözlemlenir. Buna karşın yoğun bakımda sepsis dışı nedenlerde takip edilen hastalarda da lenfosit apoptozunda artış görülebilir.

2.1.4.2. Sinyal Amplifikasyonu

Konakçının mikroorganizma ile ilk karşılaşmasından sonra doğal bağışıklık sisteminde hücresel ve humoral immüiteni de içine alan yaygın bir aktivasyon süreci başlar.

Mononükleer hücreler TNF, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak bu süreçte kilit rol oynar.

İnflamatuvar sitokinlerin prototipi IL-1 ve TNF'dir. Lipopolisakkaritlerin sebep olduğu toksik şok tablosundan sorumlu olan ana mediatörlerdir. LPS ile karşılaşma sonrası yaklaşık 30-90 dk içinde salınarak ikinci sıra sitokinlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin ve lipid mediatörlerin salınımına sebep olur.

Bu konudaki klinik çalışmaların yetersizliği, Anti-IL-1 veya anti-TNF ajanların tedavide kullanımında sepsisteki mortaliteye etkisinin olmamasının nedeni olarak düşünülebilir. Hastaların genellikle sepsis sürecinin çok daha ileri safhalarında gelmesi, erken dönemde salınan bu sitokinlere yönelik tedavinin bir yarar sağlamamasına sebep olmaktadır.

Makrofajlarda üretilen "High Mobility Group B1 (HMGB1)" sitokin bir benzeri yapı olup IL-1 ve TNF'e göre sepsisin daha ileri safhalarında açığa çıkar.

Septik şokta olan deneklerde bu yapının blokajı ile mortalitede azalma görülmüştür. (39, 40)

2.1.4.3. Endotel Disfonksiyonu

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve NO endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelir.(39, 40)

2.1.4.4. Koagülasyon Kaskadı

Sepsis patofizyolojinin anlaşılması konusunda son yıllarda gerçekleşen önemli gelişmelerden biri de sepsis sürecinde koagülasyon kaskadının öneminin fark edilmesidir.

Sitokinler koagülasyon kaskadını da etkileyerek sepsis hastalarında koagülasyon bozukluklarının sıkça görülmesine sebep olurlar. Söz konusu hastaların yaklaşık %30-50'sinde Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) gibi ciddi koagülasyon anomalileri görülmektedir. (35)

Koagülasyon kaskadı, mononükleer hücreler ve endotel hücredeki doku faktörü, LPS ve diğer antijenik yapılar nedeni ile aktive edilir. Sonrasında doku faktörü bir dizi proteolitik kaskadı tetikler ve protrombinden trombin oluşumuna, fibrinojenin de fibrine dönüşümüne neden olur. Bu koagülasyon süreci ile aynı zamanda da fibrinolitik mekanizmalarda da bir bozukluk söz konusudur. Bu bozukluğun major nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'deki artıştır. Sonuç olarak fibrin

üretiminde belirgin bir artış olurken yıkımında da ciddi bir azalma görülür. Bu sebeple özellikle küçük damarsal yapılarda fibrin tıkaçlar meydana gelir ve azalmış doku perfüzyonu ile birlikte organ disfonksiyonu gelişir.

2.1.5. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sepsis, taşikardi, ateş ve takipne, septik şok ve multi organ disfonksiyonuna kadar yaygın bir spektrumda klinik özelliklere sahiptir. Ateş/hipotermi, nedeni belli olmayan taşikardi, takipne, şok tablosu, periferik vazodilatasyon bulguları, bilinç durumu değişiklikleri gibi klinik tablolar ayırıcı tanıda akla sepsisi getirmelidir. Sepsis şüphesi varlığında ivedilikle tahmini enfeksiyon odaklarından kültürler gönderilmeli ve vakit kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır.

Son yıllarda klasik inflamasyon belirteçlerinin yanında prokalsitonun düzeyleri de sepsis tanısında önem kazanmıştır. Tedaviye yanıtı gözlemlerken prokalsitonin düzeylerinin C-Reaktif Protein (CRP)' den daha hızlı etkilenmesi, sepsis sürecinde daha tercih edilebilir bir biyobelirteç olmasını sağlamıştır. (13)

2.1.5.1. Dolaşım Sistemi

İnflamasyon sırasında ortaya çıkan vazoaktif mediatörler o bölgede mikrovasküler permeabilite artışına ve vazodilatasyona neden olurlar. Aynı zamanda bu mediatörler aracılığı ile endotel hücreleri tarafından nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI₂) salgılamaktadır. Bir çok çalışmada nitrik oksitin septik şokta görülen vazodilatasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. (41, 42)

Düz kas ve endotel hücrelerinde endotoksinin etkisi ile NO sentaz (NOS) indüklenmektedir ve bu da sistemik dolaşımında mikrosirkülasyonun yavaşlayarak oksijen sunumunun azalmasına yol açmaktadır.

İlk etapta santral dolaşımdaki bu yetersizlik kardiyak outputtaki artışla kompanse edilir. Sepsis ile birlikte bölgesel dolaşımda da redistribüsyon baskılanarak yaşamsal organların kanlanması devam ettirilir.

Sepsiste görülen bu vazodilatasyonun sürekliliğini sağlayan etmenlerden birisi de Antidiüretik hormonun (ADH=Vazopressin) sekresyonunun azalmasıdır. Hipotansiyon sepsiste görülen dolaşım bozukluğunun en iyi göstergesidir. Doku hasarının temel sebebi de hipotansiyonun sebat etmesidir.

2.1.5.2. Akciğerler

Bazı araştırmacılar, septik şokun hücrel ve metabolik anormallikler ve özellikle derin kardiyopulmoner dolaşım fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilen bir sepsis alt türü olduğunu ve bu da sadece sepsise göre daha büyük bir ölüm riskine yol açtığını varsaymaktadır. Şiddetli sepsis, yüksek bir plazma laktat seviyesi veya laktik asidoz, oligüri, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve hastaların zihinsel bozukluğunu içeren hastalık gelişiminin bir başka aşamasıdır. (43)

Bununla birlikte, araştırmacılar sepsisin ARDS'yi indüklediği veya inflamatuvar sitokin fırtınasının nihayetinde yaygın alveoler hasarı ve ciddi hipoksiyi indüklediği çok faktörlü mekanizmaları henüz açıklamamıştır. 1967'de Ashbaugh ve ark. başlangıçta hastalarda hipoksiyi tanımlamak için “yetişkinlerde respiratuvar stres sendromu” terimini bulmuşlardır.(44) Bu durumun her yaşta hastada meydana geldiğini fark ettikten sonra “yetişkin” kelimesini “akut” ile değiştirdiler ve mevcut “ARDS” terimini gündeme getirmişlerdir. ARDS, diffüz alveoler hasar ile karakterize endotel hücre disfonksiyonu ve lokal inflamasyon ile indüklenen bir tablo ile olarak karşımıza çıkmaktadır. (45)

Endotel hücreleri, kan ve dokular arasında madde alışverişi için birincil arayüz olduğundan, alveollerin mikrovasküler endotel hücre disfonksiyonu, oksijen nakli ve değişimini engeller ve sonrasında akut respiratuvar stres sendromu gelişerek çoğu hastada şiddetli refrakter hipoksiye yol açar. Pnömoni, aspirasyon, travma, pankreatit, masif transfüzyon gibi sistemik inflamatuvar yanıtı ve ARDS gelişimini indükleyen predispozan durumlar olmasına rağmen, sepsis ARDS'nin önde gelen nedenidir ve ARDS etiolojisinin %32'sini oluşturur. (46)

Sepsis ve ARDS tanımlarına göre heterojen olmasına rağmen, ARDS ciddi sepsisin yıkıcı bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Klinik verilere dayanarak, sepsis ile ilişkili ARDS, sadece sepsis veya ARDS'den daha düşük insidansa (Batı ülkelerinde yaklaşık %6-7) sahiptir, ancak sepsisle ilişkili ARDS görülen hastalar daha kötü klinikle seyretmektedir. (47, 48)

Sepsisle ilişkili ARDS olan hastalarda, sepsisle ilişkili olmayan ARDS hastalarına göre daha düşük PaO₂ /FiO₂ oranı ile kanıtlandığı üzere daha belirgin bir dispne görülmektedir. Ağır hipoksi yoğun bakım ünitesinde yüksek mortalite oranlarının ana nedenidir (yaklaşık %38,2) (49)

Ek olarak sepsise bağlı ARDS, hastaların akciğer hasarından uzun sürede iyileşmesine, mekanik ventilasyondan ayırmanın zor olmasına ve ekstübasyon güçlüğüne yol açar. (50, 51)

Sepsis, ARDS ve sepsis ilişkili ARDS'de ventilasyon bozukluklarını düzeltmek için pozitif son ekspiratuar basınç (PEEP) ayarlarının önemli bir rol oynadığı mekanik ventilasyon tedavisi stratejisi benimsenmiştir.(52) Bununla birlikte, şiddetli sepsis ile ilişkili ARDS morbidite oranı yüksek olmaya devam etmektedir ve bazı ülkelerde şiddetli sepsis mortalitesi % 50'ye ulaşmaktadır. (53)

Günümüzde ARDS'nin yönetimi, sepsis hastalarının tedavi yaklaşımlarından (farmakolojik yaklaşımlar, nöromusküler blokerler ve steroidler gibi) spesifik olarak farklı olmasa da diğer tedaviler primer olarak dokuya yeterli oksijen sunumunu hedefler ve sepsisle ilişkili ARDS hastalarında mortalite oranlarını düşürmede başarısız olmuşlardır. Bu nedenle, sepsise bağlı ARDS için spesifik bir tedavi oldukça arzu edilir.

2.1.5.3. Gastrointestinal Sistem

Sepsiste oluşan sirkülatuar disfonksiyon, bariyer fonksiyonu gören barsakların bu fonksiyonunu baskılayarak, portal ven ve lenfatikler yolu ile bakteri ve endotoksinin sistemik dolaşıma translokasyonuna neden olmaktadır. (54)

2.1.5.4. Karaciğer

Total kardiyak debinin %25'ini alan karaciğer, sepsiste gelişen ciddi hipotansiyondan etkilenir ve hastalarda karaciğer disfonksiyonu gelişebilmektedir. Aynı zamanda retiküloendotelyal sistemin parçası olan karaciğer barsaklardan portal sisteme ulaşan bakteriler ve antijenik yapılara karşı birincil savunma bariyerini görevini üstlenir.

Oluşan bu karaciğer fonksiyon bozukluğunda, bakteri kaynaklı ürünlerin ve endotoksinlerin eliminasyonu yetersiz olmakta, bu ürünlere karşı sitokin yanıt gerçekleşmemekte ve Potansiyel zararlı içeriklerin direkt sistemik dolaşıma yayılımına neden olmaktadır.

Doku hipoperfüzyonunun yanında endotoksinlerin direkt hasarı, inflamasyon ve sitokinler sepsiste görülen karaciğer hasarına sebep olduğu düşünülmektedir (55, 56)

2.1.5.5. Böbrekler

Sepsiste glomerüler filtrasyon hızında azalma, böbrek fonksiyon testlerinden bozulma ile seyreden, yoğun bakım mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenlerinden birisi akut böbrek hasarıdır. (57)

Yoğun bakımlarda görülen sepsise bağlı akut böbrek hasarının patofizyolojisinin kliniklerde karşılaşılanlardan farklı bir kimliğe sahip olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda akut böbrek hasarı ve sepsisin birlikteliği mortaliteyi ciddi oranda arttırmaktadır. Sepsisin neden olduğu akut böbrek yetmezliğinden mortalite oranı (74.5%) sepsisten bağımsız gelişen renal yetmezlikten (%45.2) daha yüksektir.(58)

Sepsis ilişkili akut böbrek hasarının tedavisi günümüzde destek tedavisi olarak devam etmektedir. Genel olarak renal replasman tedavileri intermittan veya devamlı olarak iki ayrı grupta incelenebilir. Aynı zamanda bu tedavilerin temel amacı

hemodinamik dengeyi koruyarak proinflamator mediyatörlerin uzaklaştırılmasıdır.
(59)

2.1.5.6. Santral Sinir Sistemi

Sepsis sırasında, merkezi sinir sistemi etkilenen ilk organlardan biridir ve bu da klinik olarak sepsis ile ilişkili ensefalopati olarak kendini gösterir. Sepsis ilişkili ensefalopati semptomlarına yol açan ortak son yolun, esas olarak asetilkolin olmak üzere nörotransmitterlerin düzensizleşmesi olduğu varsayılmaktadır. Sepsiste santral sinir sisteminin dahil olması septik ensefalopati ve periferik nöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu süreçte meydana gelen değişiklikler oldukça zayıf olarak tanımlanmakta ve patogeneizde enfeksiyöz ve non enfeksiyöz nedenlerin birlikte sebep olduğu sistemik inflamasyon suçlanmaktadır. Bunun yanı sıra hipoksi, hipotansiyon, hemoraji ve ilaçların (sedasyon ve analjezi için kullanılan) etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır. Kritik hasta grubunda nöronal fonksiyonların etkilenmesi ve sitokinlerin kan beyin bariyeri geçirgenliğini normal hasta popülasyonuna göre farklı mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir.

Ensefalopati septik hastalarda sık görülür ve ensefalopatili septik hastalarda ensefalopatisi olmayan hastalardan anlamlı olarak daha fazla mortalite oranı görülmektedir. Sepsiste santral sinir sistemi işlev bozukluğundan sorumlu mekanizmalar açıklanmamış olmasına rağmen, sıklıkla düzensiz amino asit metabolizması, beyin nörotransmitterlerindeki değişiklikler ve azalmış serebral kan akışını üzerinde durulmaktadır. Spesifik tedavi mevcut değildir ve destek tedavisi üzerinde durulmaktadır.(60) Bir diğer açıdan, beyin disfonksiyonu sepsis patogenezinde aktif olarak katkıda bulunabilmektedir. Son çalışmalar, sepsisin aşırı beyin inflamasyonu ve nöronal apoptoz ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır ancak klinik ilişki düzeyi halen daha araştırılmaya devam etmektedir.(61) Paralel olarak, otonom sinir ve nöroendokrin sistemlerdeki hasar sepsise bağlı organ işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Sistemik inflamasyon ve enfeksiyon varlığını göstermek için kullanılan biyobelirteçler (interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekrozis faktör- α) yoğun bakım hastalarında ve normal hasta popülasyonunda farklılık göstermektedir. Bu inflamatuvar belirteçlerin incelenen hasta gruplarında

deliryumla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber sepsis hastalarında santral sinir sistemi etkilerini anlamak için daha geniş ve detaylı çalışmalar yapılmaktadır.(62)

2.1.6. Tedavi

2008 yılında ‘sepsiste sağkalım kampanyası’ adı verilen bir rehber yayımlanarak şiddetli sepsis ve septik şokta pratik olarak uygulanabilecek tedavi kılavuzu oluşturulmuş ve bu rehber ile sağ kalımı ve farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır.

2012 yılında ise şiddetli sepsis ve septik şokta tedavi rehberi yayınlanmıştır. Sepsis tedavisinde her iki rehberde benzer tedavi modaliteleri olmakla beraber bu yeni rehberde sepsiste erken tanı ve tedavinin önemi vurgulanmış ve tedaviye bir an önce başlanması gerektiği özellikle belirtilmiştir. (2)

Doku oksijenasyonunda ve perfüzyonda yeterlilik sağlanamayan bu hastalarda, kardiyak debiyi optimum düzeye getirme amaçlı verilen sıvı tedavisi ile doku oksijenasyonunda iyileşme sağlanabilir.

Bu hastalarda perfüzyon bozukluğu ivedilikle geri çevrilmez ise multiple organ disfonksiyonuna kadar ilerleyiş kaçınılmazdır. Bu sebeple ağır sepsis hastaları için hazırlanan bu tedavi modaliteleri doku perfüzyon bozukluğunu önlemeyi amaçlar.

Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) başlığı altında perfüzyon bozukluğu ön plana çıkarılarak uygulanan sıvı resüsitasyonunun erken başlanan antibiyotik tedavisiyle birlikte verilmesi durumunda hasta mortalitesinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. (63)

2.1.6.1. Antibiyoterapi

Herhangi bir enfeksiyon şüphesi varlığında öncelikle yapılması gereken tüm kültürlerin alınarak profilaktik antibiyoterapinin erken başlanmasıdır. Sepsiste uygun ve erken antibiyoterapinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. (64)

Septik şokta saptanan en sık patojen Gram negatif bakteriler, ikinci olarak da Gram pozitif bakterilerdir. Bazı seçilmiş hastalarda da mantarlar akla gelmelidir.

Şiddetli sepsis ve septik şokta ilk etapta antimikrobiyal tedavi muhtemel tüm etkenlere etkili, geniş spektrumlu ajanlar kullanılmalıdır. Eksik ve yetersiz tedavi morbidite ve mortaliteyi artırır. (64-66).

Uygun tedavi süresi genel olarak 7-10 gündür. Tedaviye yanıtın yavaş olduğu, fungal, viral enfeksiyonlar, S. aureus bakteriyemisi, drene olmayan enfeksiyon odağı ve immun yetmezlik durumlarında tedavi süresi daha uzun olmalıdır. Etken viral kaynaklı ise tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır. Enfeksiyon odağı mümkün olan en kısa sürede saptanmalı ve kaynağın yeri tespit edildikten sonra ilk 12 saatte kaynak kontrolü sağlanmalıdır.

2.1.6.2. Hemodinamik Destek Tedavisi

Sepsiste dokuda görülen perfüzyon bozukluğunun tekrar sağlanabilmesi için kardiyak debinin belli bir düzeyde olması önem taşır. Sepsiste ciddi miktarda sıvı yüklenmesi ve yetersiz sıvı resüsitasyonunu önlemek, kardiyak debinin optimum düzeyde olmasını ve böylelikle doku oksijenasyonunu sağlamak sıvı monitörizasyonunun ana amacıdır.

Sıvı monitörizasyonunu da kapsayan içeren Erken Hedefe Yönelik Tedavi (EHYT) kılavuzunun uygulanması ile gelişen organ yetmezliklerinin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. (67)

2012 kılavuzunda ilk 6 saatte doku perfüzyon bozukluğundan (hipotansiyon veya laktat düzeyinin >4 mmol/L olması) korunmak için sepsiste sıvı resüsitasyonu amaçları şu şekilde belirtilmektedir:

2012'de yayınlanan sepsis kılavuzunda sıvı resüsitasyonunda ilk tercih olarak kristaloidlerin tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Verilmesi gereken kristaloid miktarı fazla olursa albümin de tercih edilebilir. Kristaloidlerin (ringer laktat/serum fizyolojik) ve kolloidlerin (Hidroksietil nisasta; HES) kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada HES verilen hastalarda renal replasman tedavisi ihtiyacında ve mortalitede artış olduğu görülmüştür. Bu sebeple sepsis tedavisinde sıvı resüsitasyonunda HES kullanımı önerilmemektedir. Dokuda perfüzyon bozukluğuna sebep olan hipotansiyon durumunda sıvı tedavisinde üzere minimum 30 mL/kg kristaloid (bir bölümü albümin olabilir) verilebilir. (1)

Vazopressör tedavi şiddetli sepsis ve septik şokta gerekli sıvı resüsitasyonu yapılmasına rağmen yeterli perfüzyon sağlanamadığı koşullarda tercih edilir. Ortalama arter basıncında hedef değer 65 mmHg olmalı ve bu değer altında doku perfüzyonunu devam ettirebilmek için seçilecek vazopressör ajan norepinefrin olmalıdır. Norepinefrin ortalama arteryel basıncı vazokonstriksiyon üzerinden artırır ve dopaminin aksine kalp atım hacmi ve hızına minimal etki eder. Ayrıca septik şok tablosundaki hastalarda norepinefrin hipotansiyon üzerinde dopaminden daha etkilidir. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dopamin perfüzyon basıncını yükseltmede daha etkili olsa da norepinefrinle kıyaslandığında daha fazla aritmi ve taşikardiye sebep olur. (1)

2012 sepsis ve septik şok kılavuzunda sepsiste vazopressör ajan olarak ilk tercih norepinefrin önerilmiş, hedef ortalama kan basıncı değerine ulaşamaması durumunda epinefrinin tedaviye eklenmesi önerilmiştir. Dopamin ise yalnızca seçilmiş hastalarda, taşiaritmi riski nispeten daha düşük ya da rölatif bradikardisi bulunan hasta grubunda önerilmektedir.

Doku perfüzyonu bozulmuş olan şiddetli sepsis hastalarında yeterli ortalama arteriyel basınç ve sol ventrikül dolum basıncına sahip olmasına rağmen kardiyak debi düşükse ilk seçenek dobutamindir.

Yeterli derecede sıvı resüsitasyonu ile birlikte vazopressör tedavi verildiği halde OAB’de hedef düzeye ulaşılamazsa steroid tedavi düşünülmelidir. Steroid tedavisinde maksimum doz günlük 200 mg hidrokortizon olmalıdır. Hiperglisemi ve hipernatremiye yol açacağı için tedavinin bolus şeklinde değil de infüzyon olarak verilmesi önerilmektedir. (1)

Tablo 8. Sıvı Resüsitasyonunda Hedef Değerler

1.Santral Venöz Basınç (SVB)= 8-12 mmHg
2.Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) \geq 65 mmHg
3.İdrar outputu \geq 0,5 mL/kg/saat
4.Santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO2) \geq %70 veya miks venöz oksijen saturasyonu (SvO2) \geq %65

2.1.6.3. İlave Destek Tedaviler

Kan Ürünleri: Doku perfüzyonu yeterli olmayan anemik hastalar, hipotansif seyreden hastalarda 2012 sepsis ve septik şok kılavuzuna göre hemoglobin (Hb) değeri arttırılmalıdır. Hb değeri $<$ 7,0 g/dL olduğu koşulda hedef Hb değerimiz 7,0-9,0 g/dL olmalı ve bu değere ulaşabilmek için eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. Ciddi hipoksemi, siyanotik kalp hastalığı, akut kanama, miyokard enfarktüsü, veya laktik asidoz gibi bazı özel durumlarda hedeflediğimiz hemoglobin değeri daha yüksek tutulabilir.

Eritropoetin sepsise bağlı gelişen aneminin tedavisinde tercih edilmemelidir. Hastaya invaziv girişim yapılması düşünülüyorsa, herhangi bir bölgede kanama durumu yoksa laboratuvar testlerinde saptanan pıhtılaşma bozukluklarını tedavi etmek için taze donmuş plazma kullanılmamalıdır. (1)

Sepsiste görülen koagülasyon bozuklukları, ateş ve sepsisin bizzat kendisi kanama açısından risk faktörleridir. Bu sebeple trombosit sayısı $<20000/mm^3$ ise ve kanama riski yüksekse trombosit süspansiyonu verilmesi, trombosit sayısı $<10000/mm^3$ ise kanama olmasa dahi trombosit verilmesi önerilmiştir. İnvaziv girişim veya cerrahi işlem planlanıyorsa trombosit sayısı $50000/mm^3$ 'ün üzerinde olmalıdır.

2.1.6.4. Mekanik Ventilasyon

Septik şok hastalarında çoğunlukla mekanik ventilatör gereksinimi oluşur. Özellikle ARD kliniği gelişen hastalarda mekanik ventilasyon ve ventilatör ayarları önemlidir. Bu tarz hastalarda ventilasyon desteğinde akciğer koruyucu yaklaşım benimsenmelidir. Genel olarak tidal volümü düşük (0.6 ml/kg) ve düşük plato basıncı sağlanan ventilasyon stratejisinin uygulanması önerilmiştir. Ekspiryum sonunda akciğerin kollabe olmasını önleme amaçlı uygun PEEP seçilmeli, *recruitment* manevraları şiddetli ve ağır hipoksemisi olan olgularda uygulanmalıdır. $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ olan hastalarda prone pozisyon uygulanabilir. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yatak başı $30-45^\circ$ kadar kaldırılmalıdır. Hafif ya da orta şiddette hipoksemisi olan hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon yapılabilir. Düzenli olarak spontan solunum girişimi ve weaning protokolü uygulanmalıdır. (1)

2.1.6.5. Sedasyon, Nöromusküler Blokaj

Mekanik ventilatörde takip edilen hastalar için sedasyon ve noromusküler blokaj oldukça önemlidir. Eğer uygun hastalarda kullanılırlarsa kas gevşeticiler, göğüs duvarı kompliyansını artırır ve hava yolu peak basıncını düşürür. Dolayısı ile hastanın ventilatöre tepkisini azalır. (68)

Yapılan bazı çalışmalarda aralıklı sedasyon uygulanmasının yoğun bakım ünitesinde ve mekanik ventilatörde kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (69)

Bu sebeple sedasyon uygulamasında ya aralıklı bolus ya da minimal düzeyde infüzyon şeklinde uygulanması ve hedeflenen doza ulaşmak için titre edilmesi tavsiye edilmiştir.

Mümkün olduğunca nöromusküler blokerlerden kaçınmak gerektiği, sürekli infüzyon şeklinde uygulanırsa blok derinliğinin izlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

2.1.6.6. Glisemik Kontrol

Kritik hastaların kan şekeri seviyesindeki ani artışlar ve düşüşlerin hastalardaki etkileri göz önüne alındığında kan şekere hangi düzeyde müdahale edileceği ciddi bir problemdir.

Yapılan geniş çaplı bir uzlaşma toplantısında yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda hipogliseminin ciddi etkileri dikkate alındığında kan şekeri düzeyine müdahale ederken 180 mg/dl üst sınır olarak belirlenmiştir. Bu sebeple 2012'de yayımlanan sepsis kılavuzunda öncesinde 150 mg/dL olan sınır 180 mg/dL değerine çekilmiştir. (1)

2.1.6.7. Beslenme

Sepsis ya da septik şok tanısı konulan hastalar ilk 48 saat içinde oral veya enteral beslenmelidir. İlk hafta özellikle düşük dozda beslenmeye dikkat edilmeli, sonrasında tolere ederse doz artırılmalıdır.

2.1.6.8. Renal Replasman Tedavisi

2012 sepsis kılavuzunda akut böbrek yetmezliği olan bir hastada hemodinamik bir instabilite yoksa aralıklı hemodiyaliz tedavisi ile sürekli veno-venöz hemofiltrasyon tedavisinin etkinlik olarak bir farklılıklarının olmadığı belirtilmiştir. Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda ise sürekli renal replasman tedavisi daha uygundur.

Perfüzyon bozukluğuna bağlı gelişen laktik asidozda pH $\geq 7,15$ ise tedavi aşamasında vazopressör ihtiyacını azaltmak ya da hemodinamiyi düzeltmek için bikarbonat uygulaması önerilmemektedir. (1)

2.1.6.9. Derin Ven Trombozu Profilaksisi:

Derin ven trombozu (DVT), yoğun bakımda takip edilen hastalarda görülebilecek tablolardan birisidir. Yoğun bakımdaki hastalar özellikle risk grubundalardır, bu sebeple tüm hastalara DVT açısından profilaksi uygulanmalıdır. Tedavide düşük moleköl ağırlıklı heparin (DMAH)'in cilt altı uygulanması önerilmektedir. 30ml/dk altında kreatin klirensi olan hastalarda deltaparin, unfraksiyona heparin (UFH) veya böbrekten itrahi düşük olan DMAH uygulanmalıdır. Eğer herhangi bir kontrendikasyon varsa farmakolojik tedavi verilmemelidir.

Bu tür hastalarda profilakside aralıklı basınç uygulayan cihazlar veya basınç çorapları gibi mekanik araçlar kullanılmalıdır. Kanama açısından risk ortadan kalkarsa farmakolojik profilaksi uygulanmalıdır.

2.1.6.10. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Tedavide kullanılabilen bu yaklaşımların temel amacı, bakteri toksinlerinin, konakta salgılanan mediyatörlerin etkilerini nötralize ederek klinik tablonun ilerleyişini yavaşlatmak veya durdurmaktır. Bu gaye ile yapılan çalışmalarda, nötrofil, IL-1, IL-6, TNF gibi inflamatuvar sitokinler ve hücreler, bakteri toksinleri, PAF, NO gibi inflamatuvar yanıtta yer alan maddeler hedef alınmıştır. (70)

Tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir;

a. Antiendotoksin Tedaviler:

1. Monoklonal antikörler (E5, HA-1A)
2. Poliklonal antikörler (J5)

b. Antisitokin Tedaviler:

1. IL-1 reseptör antagonistleri (IL1ra)
2. Anti-TNF antikorlar

c. Nötrofillere Yönelik Tedavi Yaklaşımları:

1. G-CSF
2. Monoklonal lökosit adezyon kompleks (CD11/18) antikorları

d. NO sentez inhibitörleri

e. Yeni Tedavi Yaklaşımları

1. Eritropoetin
2. IgM-enrich immünglobulin
3. Selenyum

2.1.6.10.1. İntravenöz immünglobulin (IVIG), Aktive protein C, Selenyum

2008 yılındaki sepsis ve septik şok kılavuzunda antiapoptotik ve anti-inflamatuar etkileri sebebiyle kontrendikasyon da yoksa sepsis kaynaklı organ yetmezliği durumunda rekombinant aktive protein C'nin verilmesi önerilmekteydi. 2011 yılında gerçekleştirilen PROWESS SHOCK adlı bir çalışmada sepsis şoktaki hastalarda kullanılan aktive protein C'nin fayda sağlamadığının yanı sıra ilacın çok ciddi yan etkilerinin olduğu gösterilmiş ve bu nedenle 2012 kılavuzunda septik şok hastalarında kullanımı önerilmemektedir. Aynı şekilde Selenyum ve IVIG de kılavuzda önerilmemektedir. (1)

2.1.7. Prognoz ve Skorlama Sistemleri

Yıllar geçtikçe sepsisin tanısında ve tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalite oranı yüksektir. Yapılan çalışmalarda mortalite oranı %20-80 arasında gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde bu oran %20-30, gram negatiflerde %45-50 ve anaerob sepsislerde %15-30 olarak bildirilmektedir. (71)

Hastalarda ARDS, septik şok, DİK ve organ yetmezlikleri geliştiğinde ise mortalite oranları %70-90'a kadar çıkmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar çok farklı klinik tablolarda olabildiğinden, hastaların ve yoğun bakımların morbidite ve mortalite açısından değerlendirilmeleri, sonuçların karşılaştırılması ve prognozun öngörülmesi önemlidir ancak kolay değildir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda sonuçları tahmin etmek, kaynak tahsisini iyileştirmek ve özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında klinik karar almaya yardımcı olmak için puanlama sistemleri sürekli olarak geliştirilmiştir.

Yoğun bakım skorlama sistemleri, hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile ilgili olduğu düşünülen değişkenlerin, veri tabanlarında analiz edilerek puanlanması yolu ile geliştirilen sistemlerdir. Skorlamada verilen puanlar, çoğunlukla yoğun bakıma kabulden sonraki ilk 24 saatte elde edilen en kötü değerlerdir. Fizyolojik bulgular kullanılarak elde edilen skorlama sistemleri hastaların prognozunu belirlemede ciddi önem taşır. Bu skorlama sistemleri organ fonksiyon bozukluklarını da gösteren klinik ve laboratuvar değişikliklerini kapsayan objektif parametreler içerir.(72) Bununla birlikte yaş ve kronik sağlık problemleri de hastanın fizyolojik rezervi hakkında fikir vermesi açısından değerlidir.

Yoğun bakım skorlama sistemleri, hastaların yoğun bakıma kabulünden sonraki süreçte durumunun tanımlanması, tedavisinin düzenlenmesi ve takibi, mortalite ve morbiditesinin değerlendirilmesi, hastalar arasında ya da yoğun bakım üniteleri arasında karşılaştırma yapılabilmesi gibi nedenlerle kullanılır.

Genel Değerlendirme Skorları

- GCS (Glasgow Coma Score – Glasgow Koma Skoru)
- APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation- Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
- SAPS (Simplified Acute Physiology Score- Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru)

- MPM (Mortality Probability Models- Ölüm Olasılık Modelleri)

Organ Disfonksiyon Skorlama Sistemleri

- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment- Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme)
- MODS (Multiple Organ Dysfunction Score- Çoklu Organ Disfonksiyonu Skoru)
- ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection- Organ Bozuklukları ve / veya İnfeksiyon)
- TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unite Outcome Score- Üç Gün Yeniden Kalibre Yoğun Bakım Ünite Sonuç Skoru)
- LODS (Logistic Organ Dysfunction System- Lojistik Organ İşlev Bozukluğu Sistemi)

Travma Değerlendirme Skorları

- TSS (Trauma Scoring System- Travma Puanlama Sistemi)
- RTS (Revised Trauma Score- Düzeltilmiş Travma Skoru)
- ASCOT (A Severity Characterization of Trauma- Travma Şiddet Karakterizasyonu)
- TRISS (Trauma Injury Severity Score- Travma Yaralanma Şiddet Skoru)
- AIS (Abbreviated Injury Scale- Kısaltılmış Yaralanma Ölçeği)
- ISS (Injury Severity Score-Yaralanma Şiddet Skoru)

Prognostik skorlama sistemlerinden olan APACHE II VE SAPS II, mortalite tahminine yönelik skorlama sistemlerinden en çok tercih edilenlerdir. İlk 24 saatte kullanılan, gelişen ya da gelişebilecek organ disfonksiyonu konusunda bilgi vermeyen, hastanın mortalite oranı hakkında bilgi veren skorlama sistemleridir.

Morbiditeye yönelik tahmin olanağı sağlayan MODS ve SOFA, kullanımını daha kolay, hesaplaması daha basit, hastanın yoğun bakımda olduğu süreçte tekrar ölçülebilen ve organ disfonksiyonu konusunda bilgi veren skorlama sistemleridir.

2.1.7.1 APACHE (Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Skorlamalar arasında en sık kullanılan sistemlerden biri olan APACHE skorlaması (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) yoğun bakım ünitelerinde mortalite hızının saptanması ve tedavinin hasta üzerinde etkisinin değerlendirilmesinde kullanılır.

1985 yılından beri Yoğun Bakım Ünitelerinde APACHE skorlama sisteminin bir sürümü olan APACHE II sistemi kullanılmaktadır. 12 fizyolojik değişkenin hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatindeki en kötü değerleriyle kronik sağlık durumu ve yaşı gibi değerler APACHE II'de kullanılır.(73)

Yaşı, kronik sağlık durumu ve akut fizyolojinin toplam skoru puanlarının oluşturduğu toplam akut fizyoloji skoru olan APACHE II'de maksimum puan 71'dir ve yoğun bakıma yatıştan sonra ilk 24 saatte değerlendirilir. Hesaplanan skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35 ve üstü olduğunda mortalite değeri %80'in üzerine çıkar. (74)

Tablo 9. APACHE II Skorlama Sistemi.

Fizyolojik değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		55-69	40-54	≤49
Kalp Hızı(atım/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı(/dk) (spontan/mekanik)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon FiO ₂ ≥0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO ₂ <0.5 ise PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel Ph (tercih)	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasyum(mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.4-2.9		<2.5
Serum kreatinin (mg/dL) Akut renal yetmezlik-> x2	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (/mm ³ x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow Koma Skoru(GKS) Puan=15-Gerçek GKS									

A. Toplam akut fizyoloji skoru(yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)

B. Yaş puanı(yıl): <44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥75=6 puan

C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa

a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta=5 puan, b) Elektif postoperatif hasta=2 puan

Toplam APACHE II Skoru= A+B+C

2.1.7.2. SAPS II (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II-Simplified Acute Physiology Score)

Bir diğer skorlama sistemi olan Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II (SAPS II) 13 Yoğun Bakım Ünitesinde 13.000'den fazla hastadan oluşan bir kohortta geliştirilmiş ve geçerli kılınmıştır. SAPS II, yatış nedenini dikkate almadan YBÜ'ne yatış sırasında 17 değişken toplanması sayesinde hastane içi mortaliteyi tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. (75)

Tablo 10. SAPS II Skorlama Sistemi

Geliş özelliği		Kronik Hastalık		Glasgow Skoru	Koma
Cerrahi-planlanmış	0	Yok	0	14-15	0
Medikal	6	Metastatik Karsinom	9	11-13	5
Cerrahi-acil	8	Hematolojik Malignite	10	9-10	7
		AIDS	17	6-8	13
				<6	26
Yaş		Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Kalp atım hızı/dakika	
<40	0	<70	13	<40	11
40-59	7	70-99	5	40-69	2
60-69	12	100-199	0	70-119	0
70-74	15	≥200	2	120-159	4
75-79	16			≥160	7
≥80	18				
Vücut ısısı		*PaO₂ /FiO₂ (mmHg)		İdrar çıkışı L/24 saat	
<39	0	<100	11	≥1	0
≥39	3	100-199	9	0.5-0.999	4
		≥200	6	<0.5	11
Serum üre/BUN (mg/dL)		Lökosit Sayısı/mm³		Potasyum (mEq/L)	
<28	0	<1000	12	3	3
28-83	6	1000-19.000	0	3-4.9	0
≥84	10	≥20.000	3	≥5	3
Sodyum (mEq/L)		HCO₃ (mEq/L)		Bilirubin (mg/dL)	
≥145	1	≥20	0	<4	0
125-144	0	15-19	3	4-5.9	4
<125	5	<15	6	≥6	9

2.2. Sepsis ve D Vitamini

Sepsisin başlangıcı ve ilerlemesi hakkındaki mevcut teoriler, pro-inflamatuar araçların kitlesel ve kontrolsüz bir şekilde salınmasının yaygın doku hasarına yol açan bir olaylar zinciri başlatması olasılığı da dahil olmak üzere inflamatuvar yanıtların düzensizliğine odaklanmaktadır.

İmmün disfonksiyon derecesinin sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda, doğuştan gelen ve adaptif immün sistemindeki hücrelerin D vitamini reseptörünü eksprese ettiği gösterilmiştir. (10)

D vitamini en önemli steroid prohormonlarından biridir (76). D vitamini öncelikle kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesini teşvik eder ve osteomineral parametrelerin önemli bir düzenleyicisidir. Bununla birlikte, insan hücrelerindeki D vitamini reseptörlerinin neredeyse evrensel dağılımı, sistemik homeostaza karıştığını düşündürmektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği bilim camiası tarafından büyük ilgi görmüştür ve kritik hastalardaki rolü hakkında bilgi arayışı giderek genişlemektedir.

Ana işlevi kalsiyum, fosfat metabolizmasını ve kemik homeostazını düzenlemek olsa da son çalışmalar D vitamininin ekstra endokrin fonksiyonlara sahip olabileceğini göstermiştir.(4) Hücrel gen transkripsiyonu, antiinflamasyon, antiproliferasyon ve enfeksiyona hücrel bağışıklık yanıtı gibi diğer fizyolojik sistemlerde de rol oynar. (76)

D vitamini metabolitleri, doğuştan gelen ve adaptif sistemin hücrelerinin modülatörleri olarak görev yapan insan bağışıklığı üzerinde önemli pleiotropik etkilere sahiptir. (5) İnflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonunu önler ve lökositlerin agregasyonunda, lokal inflamasyon oluşumunda ve doğal bağışıklıkta anti-bakteriyel yanıtlarda önemli bir araçtır. (77)

D vitamini reseptörleri (VDR) makrofajlar gibi hücrelerde bulunmuştur ve bu da doğuştan gelen bağışıklıkta D vitamini rolünü düşündürmektedir (4)

Çeşitli bağışıklık hücrelerinde eksprese edilen VD reseptörü yoluyla hem doğal hem de adaptif bağışıklığın fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. İnsan T hücrelerinde VD'nin anti-inflamatuar etkisine kısmen NFκB üzerindeki inhibe edici etki aracılık eder. VD ayrıca T yardımcı (Th) hücre yanıtının Th1'den (inflamasyonun eşlik ettiği spesifik hücre aracılı bağışıklık) Th2'ye (spesifik humoral bağışıklık) kaymasına da katılır. Th1'in IFN-γ ve Th2'nin ise IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırmasını engelleyen VD, aşırı Th1 hücre sel bağışıklık tepkileri ve hiperinflamasyon ile ilişkili potansiyel doku hasarını sınırlayabilir. (78)

İn vitro olarak, D vitamininin tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) gibi inflammatuar sitokin seviyelerini modüle ettiği ve endojen bir antimikrobiyal peptit olan geniş bir mikrop spektrumuna karşı etkili olan katelisidinin de ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.(79) Biyolojik olarak aktif 1,25 (OH)₂ D₃ sinyal arttırarak antimikrobiyal peptitler, katelisidin (LL-37, aktif formu) ve β-defensin salınımını arttırır (5).

Dünya çapında 1 milyardan fazla insanın D vitamini eksikliği (VDD) olduğuna inanılmaktadır .(5) VDD, kritik hastalarda 50 nmol / L'nin altında 25 (OH) D serum konsantrasyonu olarak tanımlanır ve 25-30 nmol / L'de şiddetli eksiklik gelişir .(80)

VDD, viral ve bakteriyel enfeksiyonların başlaması ve gelişmesi riskinde bir artışa bağlanmıştır (77) . 25 (OH) D düşüklüğünde Gram-pozitif bakteriler, invazif pnömokok hastalığı, menengokok hastalığı ve A grubu streptokok hastalıkları daha yaygın olarak görülür (5).

D vitamini eksikliği, genel popülasyonda kardiyovasküler bozukluklar, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, diyabet, akut alt solunum yolu enfeksiyonu, polikistik over sendromu ve kanser ile ilişkilendirilmiştir.(80) Genellikle 25-hidroksivitamin D'de düşük serum konsantrasyonunun enfeksiyon gibi hastalıklarda artan bir risk ile de bağlantılı olduğu bulunmuştur(76)

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilmesinde serum D vitamini düzeyinin düşük olması, mortalite riski ve kan enfeksiyonlarındaki artışla

ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, hastaneye yatmadan önce D vitamini eksikliği olan hastalarda sepsis gelişme riski daha yüksektir .Bununla birlikte, bu konuda çalışmalarda nihai bir karara varılmaya devam etmektedir ve tüm çalışmalarda D vitamini ile mortalitede azalma arasındaki korelasyon doğrulanmamıştır .(77)

Sepsisli veya sepsissiz kritik hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı % 38 ile % 100 arasında değişmekte olup, kritik olmayan birimlerde yatan hastalara göre daha yüksektir. Bununla birlikte, düşük D vitamini konsantrasyonu ile daha kötü sonuçlar arasındaki ilişki belirsizdir. (7)

D vitamini durumunun akut hastalık üzerindeki potansiyel etkileri kısa ve uzun vadeli sonuçları tam olarak anlayamamıştır. Her ne kadar düşük D vitamini düzeyleri ile kritik hastalardaki mortalite ve morbidite gibi klinik sonuçlar arasında olası bir ilişkiye işaret eden artan bir kanıt grubu olmasına rağmen, bir dizi çalışma böyle bir ilişkiyi gösterememiştir. (80)

Teorik olarak, sepsisli hastalarda eksikliklere yönelik D vitamini takviyesi klinik olarak yararlı olmalıdır. Bununla birlikte, optimum D vitamini uygulaması dozu, başlama zamanı ve en etkili yol dahil olmak üzere birçok soru cevaplandırılmaya devam etmektedir.(76)

2.3. Sepsis ve Magnezyum

Magnezyum (Mg^{+2}), insan vücudunda sodyum (Na^{+1}), potasyum (K^{+1}) ve kalsiyumdan (Ca^{+2}) sonra en fazla bulunan katyondur ve potasyumdan sonra en fazla bulunan ikinci hücre içi katyondur. Magnezyumun % 99 intrasellüler alanda, % 1'den daha az kısmı ise serumdadır. Serum magnezyum üç bölümden oluşur: serbest veya iyonize magnezyum (iMg), proteine bağlı magnezyum (pbMg) ve kompleks magnezyum (cMg). İyonize magnezyum (iMg) fizyolojik olarak aktiftir. (81) Serum Mg'sinin yaklaşık %70'i iyonize veya filtrelenebilir iyonlarla kompleks halindeyken, %20'si proteinlere bağlanır.

İnsan vücudundaki çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. İyonize magnezyumun 300'den fazla enzim reaksiyonunun gerçekleşmesinde yer alması nedeniyle insan vücudu için esansiyeldir ve elektrolit homeostazi, membran stabilitesi, hücre bölünmesi ve aksiyon potansiyeli üretimi için önemlidir. Vücutta immün fonksiyonların sağlıklı bir şekilde yerine getirilebilmesi için esansiyeldir. Sepsis hastalarında en yaygın görülen elektrolit bozukluklarından olduğu gibi, bu hasta gruplarında eksikliği mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki direk immün sistem üzerinden olmasının yanı sıra kardiovasküler, nöromusküler, pulmoner, elektrolit imbalansı gibi komplikasyonlarına bağlı olarak da gelişir. Sepsis, yoğun bakım ünitesine başvuran kritik hastalarda önde gelen ölüm nedenidir(82). Sepsis, vücudu proinflamatuvar moleküllerin ve sitokin üretimini serbest bırakması için uyarıcı sistemik bir inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanmaktadır. Magnezyum sepsis veya septik şokta önemli bir rol oynamaktadır. Magnezyum, makrofaj aktivasyonu, lökosit aderansı, granülosit oksidatif patlama, lenfosit proliferasyonu, monositlere endotoksin bağlanması ve reaktif oksijen türlerinin artmış üretimi gibi immünolojik fonksiyonları modüle eder. (81)

İnsanlarda Mg homeostazi esas olarak böbrekleri, ince bağırsağı ve kemikleri içerir. Gastrointestinal absorpsiyon ve renal atılım, Mg homeostazını kontrol etmek ve düzenlemek için en önemli mekanizmalardır. Mg alımının ve salınmasının hücresel regülasyonu yavaş gerçekleşir ve sağlıklı bireylerin Mg durumunu stabil tutabilmesi için yaklaşık 0.15-0.2 mmol/kg/gün alması gerekir. Diyetle Mg'nin bağırsaktan emilimi hem alım hem de vücut Mg seviyesine bağlıdır. Bu emilim pasif ve aktif yollarla gerçekleşir. Muhtemelen, sadece iyonize Mg emilmektedir. Böbrekler Mg homeostazının birincil bölgesidir ve Mg dengesinin düzenlenmesinde, korunmasında önemli bir rol oynar.(83)

Mg biyokimyasal metabolizmanın hemen hemen her yönünü (örneğin DNA ve protein sentezi, glikoliz, oksidatif fosforilasyon) içeren birçok enzim sisteminde önemli bir kofaktördür. İmmün fonksiyonlarının modüle edilmesinde önemli role sahiptir ve Mg seviyesindeki değişikliklerin IL-1, TNF- α , IFN- γ ve substans-P gibi çeşitli immün mediyatör seviyeleri ile korele olduğu bildirilmektedir.(84)

Normal serum Mg konsantrasyonu 1.5 ila 1.9 mEq/L'dir. Serum Mg seviyeleri kolayca ölçülebilir ancak Mg'un fizyolojik dağılımı nedeniyle vücut Mg depolarını yeterince yansıtmayabilir. Sadece serbest Mg biyolojik olarak aktif olmasına rağmen, çoğu test ölçümü toplam Mg konsantrasyonları gösterir ve hipoalbuminemik hastalarda yanlış düşük Mg seviyeleri ölçümüne neden olur.

Kritik hastalarda hipomagnezeminin nedenleri esas olarak gastrointestinal bozuklukların veya böbrekten Mg kaybının bir sonucudur.

Hem proksimal hem de distal bağırsaktan sekresyonlar Mg içerir. Bu nedenle, gastrointestinal sıvıların kaybı Mg eksikliğine neden olabilir. Yoğun bakım hastalarında yaygın olarak görülen çeşitli durumlar, kusma ve nazogastrik aspirasyon, ishal, enterit, inflamatuvar barsak hastalığı, bağırsak ve safra fistülleri, bağırsak cerrahisi rezeksiyonları ve pankreatit gibi önemli Mg tükenmesine yol açan gastrointestinal Mg kaybına neden olabilir.

Kritik hastaların çoğunda böbrek kaybından kaynaklanan hipomagnezemi vardır. Sodyum içeren sıvı ile kronik parenteral sıvı tedavisi Mg eksikliğine yol açabilir. Ozmotik diürez de Mg'nin üriner kaybına neden olabilir. Bununla birlikte, renal Mg kaybının en sık nedeni ilaçlardır ve diüretikler özellikle önemlidir. Karbonik anhidraz inhibitörleri, ozmotik ajanlar, furosemid, bumetanid ve etakrinik asit Mg atılımını artırır, ancak tiazid diüretiklerin renal Mg kullanımını üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Ayrıca, aminoglikosit antibiyotiklerin, kemoterapötik ajan sisplatin ve immünoşüpresif ajan siklosporinin, potansiyel olarak Mg eksikliğine neden olan renal Mg kaybına neden olduğu bildirilmektedir. Özellikle, yoğun bakım ünitesindeki hastalar sıklıkla birkaç farklı intravenöz ilaç kombinasyonu alırlar ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ile birlikte Mg homeostazını etkilenebilir. Yine diyabetik ketoasidoz, açlık veya alkolizme bağlı metabolik asidoz da renal Mg kaybına neden olur.(84)

Hipomagnezemi genellikle diğer hastalık süreçlerine veya ilaçlara sekonderdir ve birincil hastalığın özellikleri Mg eksikliği belirtilerini maskeleyebilir. Bu nedenle klinik olarak şüphelenme tanıya gidişte en önemli adımdır.

Mg eksikliği olan hastalarda hipokalemi de yaygındır ve klinik olarak potasyum eksikliği olan hastaların yaklaşık yarısında da Mg eksikliği vardır. Bununla birlikte, Mg kaybı olan hastalarda, artan potasyum sekresyonunun neden olduğu böbrek potasyum kaybı vardır.



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğinde hastanemiz etik kurulundan 13.02.2019 tarihli 01 nolu oturum 39 nolu kararı ile etik kurul onayı alınarak, 01.01.2017- 01.01.2019 tarihleri arasında hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon Yoğun bakım Ünitesinde sepsis ve septik şok tanısı alıp yatırılarak takip ve tedavi edilen 299 hastanın dosya ve elektronik ortam kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi. Kayıtlardan yapılan değerlendirme sonucunda, Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine- SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine- ESICM) 2016 Sepsis-3 tanı kriterlerine (14) göre sepsis tanısı olarak tedavi edilen hastalar incelendi. Dosya kayıtlarından sepsis tanı kriterleri tekrar değerlendirilerek sepsis tanısı bir defa daha ortaya kondu. Belirlenen kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. ScvO₂ ve kardiyak indeks monitörizasyonu olmadığı için tanıda kullanılmadı.

Genel Bulgular:

Vücut ısı >38.3°C ya da < 36 °C

Kalp hızı >90/ dk veya Yaş için normal değer >2 SD üzerinde

Taşipne

Mental durum değişikliği

Pozitif sıvı dengesi(24 saatte >20mL/kg) veya **belirgin ödem**

Diyabet tanısı olmayan hastalarda hiperglisemi (plazma glikozu >110 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

Enflamatuvar Bulgular:

Lökositoz (lökosit sayısı >12.000 µL/1)

Lökopeni (lökosit sayısı <4.000 µL/1)

Normal lökosit sayısı ile birlikte >%10 immatür nötrofil

Normal değer >2 SD üstü Plazma C-reaktif protein

Normal değer >2 SD üstü Plazma Prokalsitonin

Hemodinamik Bulgular:

Arteriyel hipotansiyon (Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg, Ortalama arteriyel basınç<70 mmHg, erişkin hastada sistolik kan basıncında > 40 mmHg düşme veya yaş için normal değerın <2 SD altı)

ScvO2 >%70,

Kardiyak indeks <3.5 l/dk/m²

Organ Disfonksiyonları:

Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300)

Akut oligüri (yeterli sıvı replasmanına rağmen en az 2 saat boyunca idrar miktarı <0.5 mL/kg/saat)

Organ disfonkdiyonu bulguları

Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FIO₂ <300)

Kreatinin artışı (>0.5 mg/dL veya 44.2 µmol/L)

Koagülasyon bozuklukları (INR >1.5 veya aPTT >60 sn.)

İleus

Trombositopeni (<100.000 µL)

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 µmol/L)

Doku Perfüzyon Bulguları :

Hiperlaktatemi (>3 mmol/L)

Azalmış kapiller dolun veya beneklenme

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Yoğun bakıma yatan hastalar
- 2- Sepsis-septik şok tanısı alan hastalar
- 3- ≥18 yaş hastalar
- 4- Gebe olmamak
- 5- Yoğun bakım yatış süresi 24 saatten uzun olmak
- 6- Bilinen kronik böbrek yetmezliği olmamak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Sepsis-septik şok tanısı olmayan hastalar
2. <18 yaş hastalar
3. Gebe olmak
4. Yoğun bakım yatış süresi 24 saatten kısa olmak
5. Bilinen kronik böbrek yetmezliği olmak
6. Dosyasında eksik bilgi bulunan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri, yatış günündeki GKS (Glasgow koma skoru), prokalsitonin (PCT), C reaktif protein (CRP), D vitamini düzeyi, Magnezyum (Mg) düzeyi, hastalık ciddiyet skorlama sistemi olarak hastaların yatışının ilk yirmi dört saatinde hesaplanan Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II), Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assesment-SOFA) ve Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score-SAPS II) ile hastanın yoğun bakım ünitesinden çıkışındaki GKS, D vitamini düzeyi, Mg düzeyi, APACHE II, SOFA, SAPS II skorları ve gelişen mortalite ve morbidite durumları değerlendirilerek kaydedildi. Kaydedilen bu veriler yoğun bakım ünitemizde sepsis ve septik şok tanısı almış hastalarda prognostik faktör açısından öngörülen bir veya birden fazla parametre kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Bu istatistiklerden elde edilen sonuçlara göre de sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalite prediktörü olarak duyarlılık ve özgüllükleri kıyaslandı.

Elde edilen veriler SPSS 22.0 paket programına aktarılmış ve bu program aracılığıyla istatistiki analizleri yapılmıştır. Verilerin normal dağılımları için Kolmogrov-Smirnov ve histogram testleri kullanıldı. Mg ve D vitamini düzeyleri yatış ve taburculukta normal dağılan veriler için Independent Sample t test ile normal dağılmayan veriler için ise Mann whitney u testi ile yapıldı. D vitamini ve magnezyumun mortalite ile ilişkisi ki-kare testi ile, skorlamalar wilcoxon ve veriler taburcu veya vefat açısından korelasyon testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma dönemi süresince toplam 299 hastaya sepsis ve septik şok tanısı koyularak yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. 299 hastaya ait hastane kabulündeki demografik ve laboratuvar parametreleri Tablo 11’de verilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları $68,06 \pm 17,17$ idi. Hastaların % 50.2’i erkek iken %49.8’lik bölümü kadındı. Hastalara ait en sık komorbidite nedeni respiratuar yetmezlikti. Yoğun bakıma kabulde hastalara ait Glasgow koma skoru ortalaması 8.17 ± 4.65 ’ti.

Tablo 11. Yoğun bakıma kabuldeki demografik ve laboratuvar parametreleri.

Tüm hastalar (n=299)	
Yaş (yıl)	68.06±17.17
Cinsiyet (Erkek/Kadın) (%)	150(50.2) /149 (49.8)
Komorbidite (n)	
Respiratuar Yetmezlik	215
Hipertansiyon	137
Malignite	85
Diabet	73
Serebrovasküler Olay	49
Kardiyak arrest	38
Diğer	124
GKS	8.17 ± 4.65
APACHE	25.93 ± 9.25
SOFA	8.59 ± 3.47
SAPSII	59.13 ± 19.06
CRP	113.07 ± 68.85
PCT	15.02 ± 33.31
Magnesium (mEq/L)	2.09 ± 1.33
D vit (ng/dL)	11.92 ± 14.16

Tablo 12. Yaşayan ve Ölen hastaların Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	Yaşayan Hastalar (n=86)	Ölen Hastalar (n=213)	P
Yaş	63.86±18.72	69.27±16.93	0,017

Hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, ölen hastaların yaşayan hastalara göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p=0.017). (Tablo 12)

Tablo 13. Yaşayan ve Ölen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması*.

	Yaşayan Hastalar		Ölen Hastalar		P **
	(n=86)	%	(n=213)	%	
Cinsiyet					
Kadın	46	(%53.5)	103	(%48.4)	0.422
Erkek	40	(%46.5)	110	(%51.6)	

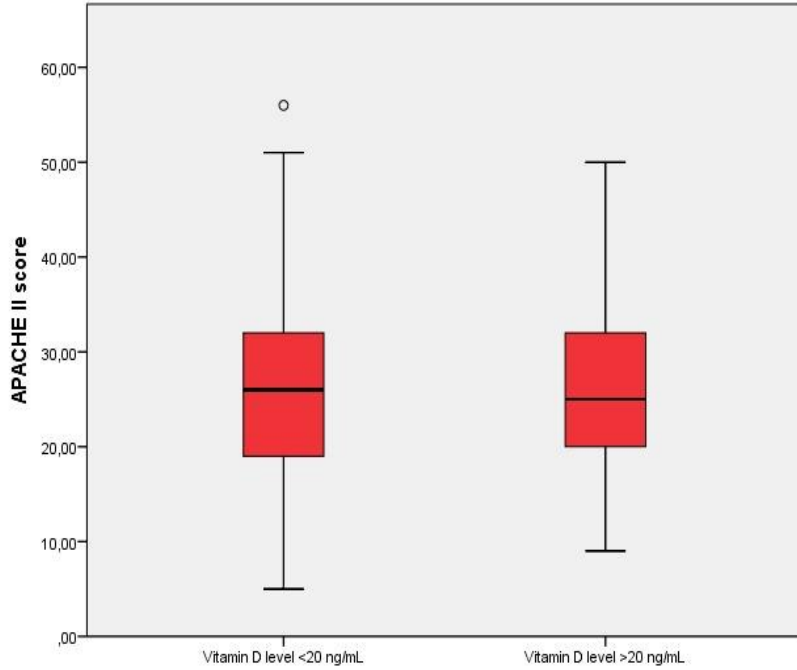
*Tüm değerler %, ** P>0,05

Tüm hastaların 149'u (%49.8) kadın, 150'si (% 50.2) erkek ve gruplar arası dağılıma bakıldığında, yaşayan hastaların 46'sı (%53.5) kadın, 40'ı (%46.5) erkek, ölen hastaların ise 103'ü (%48.4) kadın, 110'u (%51.6) erkek olduğu belirlendi. Hastaların cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında, yaşayan ve ölen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p>0.05). (Tablo 13)

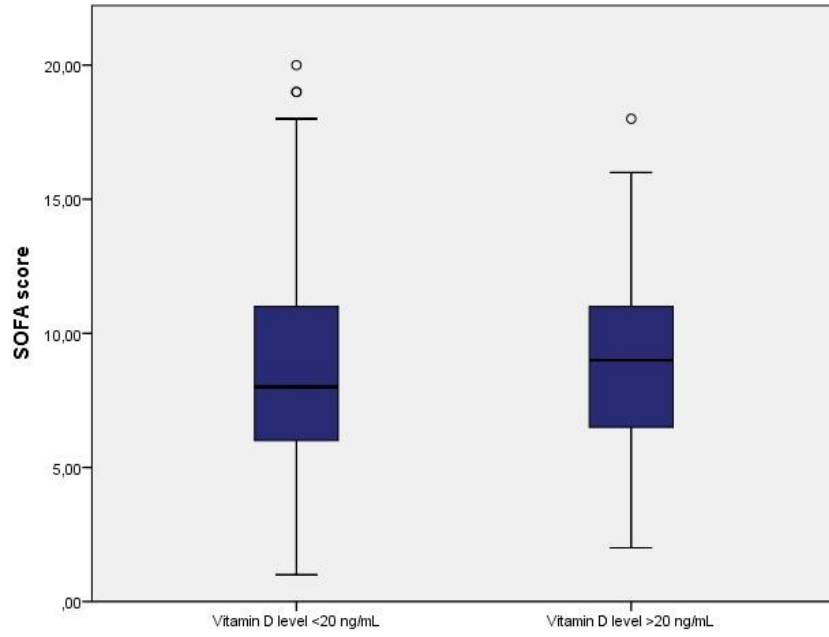
Tablo 14. D vitamini değerlerine göre skorlama sistemleri ve biyokimyasal belirteçler.

	D vit<20 (n=256)	D vit>20 (n=43)	P
GKS	8.25±4.72	7.67±4.20	0.451
SOFA Skoru	8.51±3.48	9.09±3.46	0.311
APACHE II Skoru	25.83±9.38	26.56±8.58	0.633
SAPS II	58.71±19.37	61.70±17.12	0.342
CRP	113.13±68.87	110.09±70.90	0.790
Procalcitonin	13.00±26.62	10.38±24.04	0.546

D vitamini düzeylerine göre hastalar değerlendirildiğinde D vitamini <20 ng/dL olan hastalar ile D vitamini>20 ng/dL olan hastalarda yatış GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.



Grafik 1. D vitamini düzeylerine göre APACHE II skorları.



Grafik 2. D vitamini düzeylerine göre SOFA skorları.

Tablo 15. Magnezyum değerlerine göre skorlama sistemleri ve biyokimyasal belirteçler.

	Hipomagnezemi (<1.7mEq/L) (n=91)	Normomagnezemi (>1.7 mEq/L) (n=208)	P
GKS	7.77±4.64	9.09±4.56	0.024
SOFA Skoru	9.00±3.58	7.68±3.07	0.003
APACHE II Skoru	27.23±9.50	22.97±7.94	<0.001
SAPS II	61.42±19.36	53.92±17.38	0.002
CRP	115.52±72.08	106.23±61.46	0.285
Procalcitonin	11.22±23.45	15.84±31.63	0.162

Mg değerlerine göre hastalar değerlendirildiğinde, hipomagnezemi olan hastalar ile normomagnezemi olan hastalarda yatış GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldığında hipomagnezemi grubunda anlamlı artış fark bulunmuştur.

Tablo 16. Hastaların 18-65 yaş arası ve >65 yaş olmalarına göre magnezyum ve D-vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.

	Yaşayan	Ölen	p	
Yaş 18-65	D vit (t1)	6.9 (0-98)	9.30 (0-92)	0,122
	D vit (t2)	9.95 (1.8-50)	9.2 (0.1-67)	0,709
	Magnezyum (t1)	1.90 (1.10-4.60)	1.90 (0-4.10)	0,294
	Magnezyum (t2)	1.90 (1.10-3.50)	2.10 (0.5-3.10)	0,016
Yaş>65	D vit (t1)	7.70 (0.80-80)	7.2 (0-49)	0,641
	D vit (t2)	13.55 (1.10-82)	9 (0-92)	0,044
	Magnezyum (t1)	1.95 (1.40-3.35)	2 (0.99-23)	0,693
	Magnezyum (t2)	1.80 (0.90-2.50)	1.90 (1-3.40)	0,016

Tüm veriler median (minimum-maximum olarak) olarak verilmiştir. (t1: yoğun bakıma kabul, t2:çıkış)

Ölen ve yaşayan hastaların yaşa göre D vitamini ve magnezyum değerleri Tablo 2’de sunulmuştur. Bu değerlendirmeler 65 yaş üzeri ve 18-65 yaş arası olarak yapılmıştır. Hasta grubu; 65 yaş altı ve 65 yaş üzeri olarak ikiye ayrıldı. 65 yaştan küçük hastalarda yatış ve taburculuk D vitaminleri karşılaştırıldığında hem ölen hem de yaşayan hastalarda D vitamin düzeyinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). 65 yaş ve üstündeki hastalarda ölenlerde D vitamini düzeyinde yatışa göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı ($p=0,044$).

Magnezyum düzeyi açısından yaşa göre hastalar Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde; 65 yaşından küçük hastalarda; ölen hastalarda yaşayan hastalara göre magnezyum düzeyi istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.016$). Magnezyum düzeyindeki yükseklik 65 yaş ve daha fazla olanlarda daha da fazla idi.

Tablo 17. Gruplara ait D vit, magnezyum, GKS, APACHE, SOFA, SAPS-II skorlarının karşılaştırılması.

	Tüm Hastalar	Yaşayan	Ölen
D vit (t1)	7.70 (0-98)	7.3 (0-98)	7.8 (0-92)
D vit (t2)	9.95 (0-92)	12.10 (1.1-82)	9.1 (0-92)
Magnezyum (t1)	1.97 (0-23) *	1.90 (1.10-4.60) *	2(0-23)
Magnezyum (t2)	1.90(0.5-3.50)	1.86 (0.90-3.50)	2 (0.5-3.40)
GCS(t1)	8 (3-15) *	11 (3-15) *	6 (3-15) ^β
GCS(t2)	3(3-15)	15 (3-15)	6 (3-11)
APACHE(t1)	26(5-56)	20 (5-48) *	27 (10-56) ^β
APACHE(t2)	28(0-52)	10(0-34)	31 (14-52)
SOFA(t1)	8 (1-20) *	6.5 (2-16) *	9(1-20) ^β
SOFA(t2)	12 (0-19)	4(0-15)	13 (2-19)
SAPS-II(t1)	58 (16-110) *	46.50 (16-99) *	63 (23-110) ^β
SAPS-II(t2)	70 (6-110)	29 (6-87)	74 (33-110)

Tüm veriler median (minimumu- maxium) olarak verilmiştir. (Karşılaştırmalar t1: yoğun bakıma kabul, t2: çıkış olarak yapılmıştır. *p<0.005, ^βp<0.0001 (Grup içi karşılaştırma))

Tüm hastalarda veriler wilcoxon testi ile yatış ve taburculuk değerleri olarak karşılaştırıldığında D vitamini değerleri ve APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Yatışa göre taburculukta magnezyum düzeyindeki artış anlamlı idi (p=0.006). Yatışa göre GKS'daki düşüş (p=0.00), SOFA skorundaki artış (p=0.00) ve SAPS II skorundaki artış (p=0.008) istatistiksel olarak anlamlı idi.

Yoğun bakımdan taburcu olan tüm hastaların verileri yatış ve taburcu değerleri wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Fakat yatış magnezyum değerine göre taburculuktaki magnezyum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı (p=0.00). GKS'da yatışa göre taburculuktaki artış ve APACHE II, SOFA ve SAPS II skorları yatışa göre taburcu olduğunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüş olarak bulundu (p=0.00)

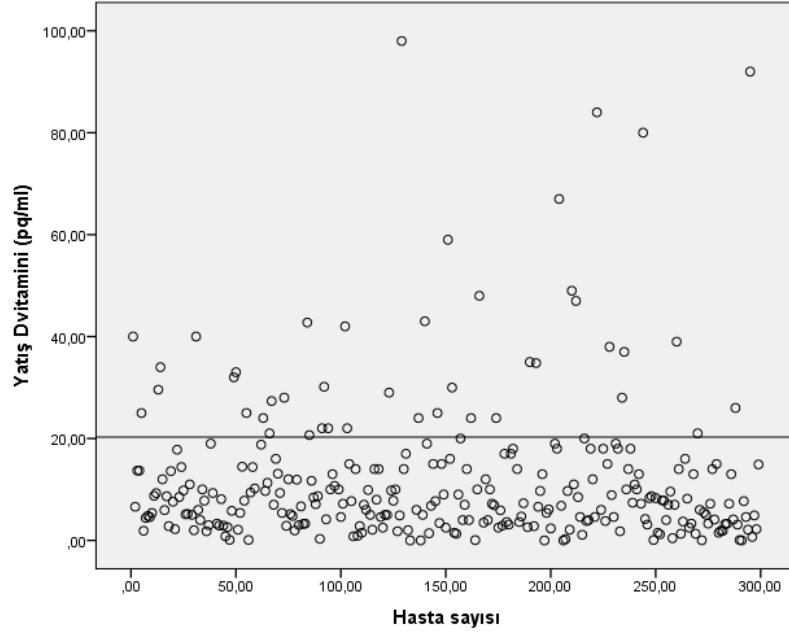
Yoğun bakımda vefat eden hastaların verileri wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında D vitamini ve magnezyum değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). GKS, APACHE II, SOFA ve SAPS II skorları

karşılaştırıldığında GKS skorundaki yatışa göre taburculuktaki düşüş ve APACHE II, SOFA ve SAPS II skorlardaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.00).

Tablo 18. D vitamini düzeyine göre grupların karşılaştırılması. (t1: yoğun bakıma kabul, t2:çıkış)

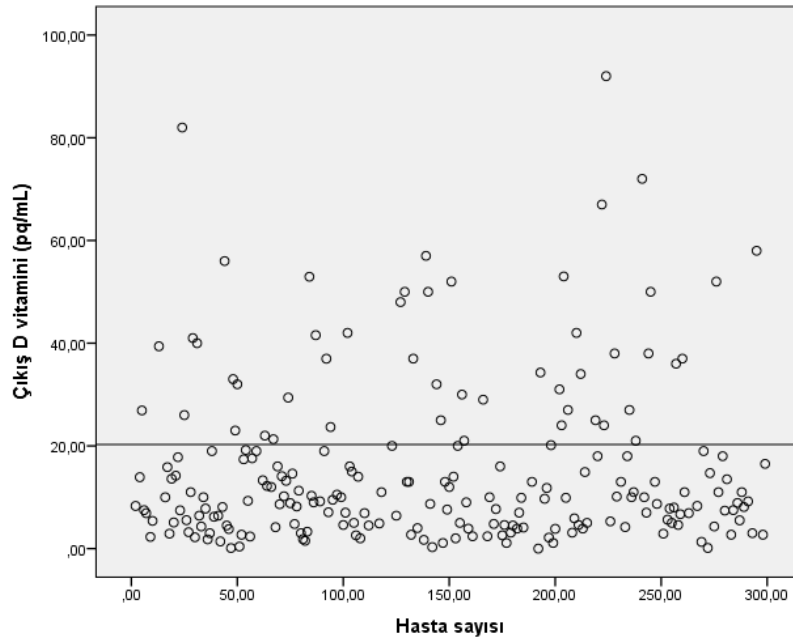
		Yaşayan	Ölen	p
D Vit >20 ng/ml	D vit (t1)	14	31	<0.001
	D vit (t2)	22	31	0.001
D vit <20 ng/ml	D vit (t1)	72	169	<0.001
	D vit (t2)	50	115	<0.001

Hastaların D vitamini değerleri 20 altı ve 20 üstü olarak gruplandırılıp ki kare ile karşılaştırıldığında; D vitamini çıkış değeri taburcu olanlar içinde 20 ng/ml'nin altı olanların oranı, 20 ng/ml'nin üstünde olanların oranından daha anlamlı fazlaydı (ki kare:10899, p=0.001). D vitamini çıkış değeri vefat edenlerde 20 ng/ml'nin altında olma oranı, 20 ng/ml'nin üstünde olma oranından çok daha anlamlı fazlaydı (kikare:48329, p=0.000). D vitamini düzeyinin hem yatışta ve hem de yoğun bakım ünitesinden çıkışta 20 ng/ml'nin altında olan hasta sayısı istatistiksel olarak çok daha anlamlı bir şekilde sepsis hastalarında fazlaydı; fakat D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması mortalite üzerine etkisi anlamlı değildi.



Grafik 3. Yatış Vitamin- D Düzeyleri.

Vitamin D düzeyi 20 pq/mL altında olan hasta sayısı çok fazla ve bu sonuç D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu göstergesidir. %84,1 20 pq/mL altında, %15,9 20 pq/mL üstünde olarak görülmüştür.



Grafik 4. Tedavi sonu Vitamin- D Düzeyleri

Çıkış D vitamini düzeyi yatışa göre yükselmektedir. Tedavide D vitamini kullanılması bu sonuca önemli katkıda bulunmuştur. %74.1'i 20 pq/mL altında, %25,9'u 20 pq/mL üstünde olarak bulunmuştur.

Tablo 19. Yoğun bakıma kabuldeki parametrelere ait korelasyon analizi.

	APACHE	D Vitamini	SOFA	Prokalsitonin	Yaş	GKS	SAPS II	CRP	Mg
APACHE	1	-,042	,574**	,001	,204**	-,564**	,679**	-,041	,265**
D Vitamini	-,042	1	,043	-,034	-,015	,007	,001	-,043	,004
SOFA	,574**	,043	1	,044	-,019	-,492**	,589**	-,040	,176**
Prokalsitonin	,001	-,034	,044	1	-,060	,149**	-,025	,330**	-,105
Yaş	,204**	-,015	-,019	-,060	1	-,095	,228**	-,082	-,008
GKS	-,564**	,007	-,492**	,149**	-,095	1	-,576**	,122*	-,145*
SAPS II	,679**	,001	,589**	-,025	,228**	-,576**	1	-,041	,225**
CRP	-,041	-,043	-,040	,330**	-,082	,122*	-,041	1	-,014
Mg	,265**	,004	,176**	-,105	-,008	-,145*	,225**	-,014	1

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı.(2-tailed).

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

Tablo 20. Yoğun bakım çıkıştaki parametrelere ait korelasyon analizi.

	APACHE	D Vitamini	SOFA	Yaş	GKS	SAPS II	Mg
APACHE	1	-,080	,816**	,264**	-,813**	,874**	,218**
D Vitamini	-,080	1	-,077	,023	,092	-,075	-,115*
SOFA	,816**	-,077	1	,134*	-,797**	,842**	,226**
Yaş	,264**	,023	,134*	1	-,141*	,321**	-,053
GKS	-,813**	,092	-,797**	-,141*	1	-,815**	-,130*
SAPS II	,874**	-,075	,842**	,321**	-,815**	1	,202**
Mg	,218**	-,115*	,226**	-,053	-,130*	,202**	1

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı.(2-tailed).

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

Korelasyon Analizi:

Korelasyon testi değerlendirilmesi şifa ile servise devredilen ve vefat eden hastalar için tüm parametreler kullanılarak yapıldı.

Korelasyon testi değerlendirmesine göre şifa ile taburcu olan hastalarda;

Hastaların yaşı ile değerlendirdiğimiz değişkenler arasında yatış APACHE II (r:0.299, p<0.05), SOFA (r:0.015, p<0.05), SAPS II (r:0.269, p<0.05), CRP (r:-0.239, p<0.05) ve prokalsitonin (r:-0.249) değerleri ile ıkış APACHE II (r:0.291, p<0.05), SOFA (r:0.246, p<0.05) ve SAPS II (r:0.425, p<0.05) korelasyon vardı. D vitamini, magnezyum ve GKS ile korelasyon yoktu (p>0.05)

Yatış GKS ile değişkenler değerlendirildiğinde; yatış APACHE II (r:-0.577, p<0.05), yatış SOFA (r:-0.452, p<0.05), SAPS II (r:-0.485, p<0.05) ile ıkış APACHE II (r:-0.313, p<0.05), ve SAPS II (r:-0.230, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış APACHE II değerlendirildiğinde; yatış SOFA (r:0.544, p<0.05), SAPS II (0.715, p<0.05) ile ıkış APACHE II (r:0.475, p<0.05), SAPS II (r:-0.230, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış SOFA skoru değerlendirildiğinde; yatış SAPS II (r:0.529, p<0.05) ile ıkış APACHE II (r:0.286, p<0.05), SOFA (r:0.336, p<0.05) ve SAPS II skoru (r:0.248, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış SAPS II skoru değerlendirildiğinde; ıkış APACHE II (r:0.505, p<0.05), SOFA (r:0.502, p<0.05) v3 SAPS II (r:0.596, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış CRP ile ıkış APACHE II (r:-0.505, p<0.05), SAPS II (r:-0.221, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış magnezyum değerlendirildiğinde sadece çıkış magnezyum ile (r:0.255, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış D vitamini ile değişkenler arasında korelasyon değerlendirmesinde; ıkış D vitamini (r:0.544, p<0.05) ıkış SOFA (r:0.241, p<0.05) ve ıkış SAPS II (r:0.317, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Korelasyon testi değerlendirmesine exitus olan hastalarda;

Hastaların yaşı ile değerlendirilen parametreler arasında yatış SOFA (r:-188, p<0.05), çıkış magnezyum (r:-0.169, p<0.05), çıkış SAPS II skoru (r:0.217, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Hastaların GKS ile bakılan değişkenler değerlendirildiğinde; yatış APACHE II (r:-0.519, p<0.05), SOFA (r:-0.423, p<0.05), SAPS II (r:-0.571, p<0.05), CRP (r:0.139, p<0.05) ile çıkış magnezyum (r:-0.169, p<0.05) ve SAPS II (r:0.217, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Hastaların yatış APACHE II skoru ile değerlendirilen değişkenler arasında; yatış SOFA (r:0.520, p<0.05), SAPS II (r:0.618, p<0.05), magnezyum (r:0.296, p<0.05), ile çıkış magnezyum (r:0.213, p<0.05), APACHE II (r:0.434, p<0.05), SOFA (r:0.202, p<0.05) ve SAPS II (r:0.284, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Hastaların yatış SOFA skoru ile değişkenler arasında; yatış GKS (r:-0.423, p<0.05), SAPS II (r:0.526, p<0.05), magnezyum (r:0.296, p<0.05) ile çıkış magnezyum (r:0.253, p<0.05), APACHE II (r:0.341, p<0.05), SOFA (r:0.0486, p<0.05), SAPS II (r:0.287, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Hastaların yatış SAPS II skoru ile değerlendirilen değişkenler arasında; yatış magnezyum (r:0.289, p<0.05) ile, çıkış magnezyum (r:0.214, p<0.05), APACHE II (r:0.389, p<0.05), SOFA (r:0.239, p<0.05), SAPS II (r:0.444, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış CRP ile değerlendirilen değişkenler arasında; Prokalsitonin (r:0.420, p<0.05), ve çıkış D vitamini (r:-0.147, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

Yatış D vitamini ile değerlendirilen değişkenlerden çıkış D vitamini (r:0.687, p<0.05) ve çıkış SOFA skoru (r:0.157, p<0.05) arasında korelasyon vardı.

5. TARTIŞMA

Sepsis, çeşitli enfeksiyonlara karşı immün yanıtın neden olduğu klinik bir sendromdur. Uygun antimikrobiyal ve palyatif bakımın varlığına rağmen, çoklu organ yetmezliğinin yüksek prevalansı nedeniyle, sepsis yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir. Sepsis klinisyenler için önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Tarihsel olarak sepsis ve mortalite oranı %50 ila %75 arasında değişmektedir. (85, 86)

Sanayi ülkelerinde sepsis, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) en önde gelen mortalite nedenidir.(24) Bununla birlikte, son 40 yılda, artan sayıda zayıflamış immün sistemi olan konakçılar ile sepsis insidansında kademeli bir artış meydana gelmiştir. (87) Sepsis yönetimindeki gelişmelere rağmen, sepsis prevalansı artmaya devam etmektedir ve ölüm oranı yaklaşık % 25 olan ABD'de yılda yaklaşık 750.000 hastayı etkilemektedir. (12) Ayrıca, şu anki tahminler ABD'de şiddetli sepsis yıllık vakalarının 2050 yılında ikiye katlanarak 1.6 milyona çıkacağını göstermektedir.(23)

Yirmi yılı aşkın araştırmalara rağmen insan bağışıklık sisteminin rolü tam olarak anlaşılmamıştır. Gram negatif bakterilerin endotoksini olan LPS gibi patojenik mikrobiyal antijenlere ilk sistemik maruz kalma, karmaşık ve düzensiz bir bağışıklık tepkisi başlatır. Bu cevap bir başlangıçta hiperaktif fazı ve daha sonra bir latent fazı içerir. Hiperaktif faz sırasında, aktifleşen makrofajlardan ve diğer inflamatuvar hücrelerden TNF, IL-1 ve INF- γ dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin büyük bir salınımı gerçekleşir.

Latent faz sepsisin sonraki aşamalarında kendini gösterir ve hipotansif şok, enfeksiyonu çözememe, nozokomiyal patojenler tarafından potansiyel süperenfeksiyon, multi organ disfonksiyonu ve ölüm ile karakterizedir. (88)

Son çalışmalar D vitamini eksikliği ile ciddi enfeksiyonlar ve sepsis arasındaki korelasyonu göstermiştir. (89-91)

D vitamini ultraviyole B ışınlarına maruz kaldığında deride üretilir veya D vitamini içeren gıdalardan elde edilir. Daha sonra D vitamini, karaciğer tarafından ana dolaşım formuna, 25 (OH) D 'ye ve aktif formuna, böbrek 1-alfa-hidroksilaz ile 1, 25-dihidroksivitamin D (1, 25 (OH)'ye dönüştürülür. D vitamini (vit D), kemik metabolizmasında önemli rol oynayan yağda çözünen bir vitamin olarak sınıflandırılmasına rağmen, aynı zamanda pleiotropik etkileri olan bir steroid hormondur. Pleiotropik etkileri ile vit D, bağışıklığı, inflamasyonu, hücre çoğalmasını, farklılaşmayı, apoptozu ve anjiyogenezi düzenler.

D vitamininin bağışıklık sisteminde önemli bir aracı olduğu ve sepsis patogenezindeki inhibitör rolünün değerlendirildiği gösterilmiştir. D vitamini, edinilmiş ve doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini düzenleyebilir. Bu vitamin, inflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonunu önler ve lökositlerin agregasyonunda, lokal inflamasyon oluşumunda ve doğal bağışıklıkta anti-bakteriyel yanıtlarda önemli bir aracıdır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar vitamin D yetmezliği ile anlamlı morbidite ve mortalite ile ilişkili çeşitli sistemik bozukluklar arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. (92, 93)

Dünyada 1 milyar insanın Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek prevalans da dahil olmak üzere veya yetersizliğine sahip olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliği, viral ve bakteriyel enfeksiyonların başlaması ve gelişmesi riskinde de bir artışa bağlanmıştır. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilmesinde serum D vitamini düzeyinin düşük olması, mortalite riski ve kan enfeksiyonlarında artış ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca, hastaneye yatmadan önce D vitamini eksikliği olan hastalarda sepsis gelişme riski daha yüksektir. (94, 95)

D vitamini yetersizliği yaygın bir küresel fenomendir. Yetersizliğinin hastanede yatan hastalarda ve özellikle kritik hastalarda da yaygın olduğu bildirilmektedir. Kritik hastalarda D vitamini yetersizliğinin insidansının %26 ila % 82 arasında değiştiği bildirilmiştir. (96, 97)

Bununla birlikte, bu konuda çalışmalar nihai bir karara varılmaya devam etmektedir ve tüm çalışmalarda D vitamini ile mortalitede azalma arasındaki korelasyon doğrulanmamıştır.

Shojaei M. ve ark yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran ve sepsis tanısı konulan 168 hastanın sonucunda yalnızca serum D vitamini seviyesi ve mortalite ile ileri yaş arasında anlamlı bir dolaylı korelasyon gözlenmiştir. Bizim sonuçlarımızda D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olan hasta sayısı istatistiksel olarak çok daha anlamlı bir şekilde sepsis hastalarında fazlaydı; fakat D vitamini düzeyinin düşük olması mortalite üzerine etkisi anlamlı değildi. Yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda düşük 25 (OH) D seviyesinin nedenleri çok faktörlüdür. Bilinen etiyolojilere (yaşlılık, güneşten kaçınma, düşük diyet alımı, komorbiditeler, vb.) ek olarak, ilaçlarla etkileşim, anormal gastrointestinal fonksiyon ve sıvı resüsitasyonunun etkisi gibi diğer faktörleri de dikkate almak önemlidir. Büyük olasılıkla, yetersiz replasman ve güneş ışığına maruz kalmama nedeniyle YBÜ kalması sırasında 25 (OH) D seviyeleri daha da düşmektedir. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeylerinde yatış ve taburculukta anlamlı bir düşüş görülmedi. Hastaların yatışında %84'ünde D vitamini eksikliği görülmüştür. Hastaların çıkışında ise bu oran %74'e gerilemiştir. Tedavide D vitaminini kullanılması bu sonuca önemli katkıda bulunmuştur.

D vitamini yetersizliği kritik hastalarda yaygındır. Gulbin Aycangel ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada tıbbi yoğun bakım ünitesine başvuran hastaların %69'unun D vitaminininin yetersiz olduğunu gösterilmiştir. Kritik hastalarda, D vitamini yeterli olan hastalarla ile yetersiz hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel bir fark bulunmuş ancak D vitamini yetersizliği mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. (98) Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyi hem yoğun bakım ünitesinde hem taburcu olan hem de vefat eden hastalarda yatışta ve çıkışta düşük olması (<20 pg/dl) anlamlı olarak bulunmuştur ancak mortalite üzerine etki açısından anlamlı bulunamamıştır.

Karin Amrein ve ark. yürüttüğü tek merkezli retrospektif bir çalışmada D vitamini düzeyinin mevsim, hastanede kalış ve mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. (99) Bu çalışmada sepsisten ölen tüm hastaların 25 (OH) D seviyesi <30 ng/ml olarak

bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda D vitamini düzeyinin genel olarak düşük olduğu görülmüş ancak D vitamini düzeyinin >20 ng/dl veya <20 ng/dl olması arasında hastaların taburcu veya exitus olmasında anlamlı fark görülmemiştir. Aynı çalışmaya sistemik inflamatuvar yanıtın yoğunluğunun bir ölçüsü olarak eşzamanlı bir CRP seviyesi dahil etmişlerdir. Hastaneye yatış sırasında D vitamini seviyesinin düşüklüğünün CRP yüksekliği ile birlikte olması bu düşüklüğün daha fazla inflamasyon ve dolayısı ile daha fazla mortalite ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda D vitamini değerlerine göre hastalar değerlendirildiğinde D vitamini <20 ng/dL olan hastalar ile D vitamini >20 ng/dL olan hastalarda yatış GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II, CRP, Prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı zamanda yaşayan ve ölen hastalar arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Upala ve arkadaşlarının yaptığı sistematik inceleme ve meta-analizde, D vitamini eksikliği, serum 25 (OH) D seviyesi ve sepsis arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Yatıştan önce veya hastanede D vitamini eksikliği (25 (OH) D $<15-20$ ng / mL) olan hastaların D vitamini eksikliği olmayan kişilere göre daha yüksek sepsis oranlarına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Sepsisi olan ve olmayan hastalar arasında da 25 (OH) D düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamamışlardır. (6)

Kritik hastalarda düşük bir D vitamini durumunun YBÜ'ye kabul edilmeden önce hastalık şiddetini ve genel olarak kötü bir sağlık durumunu yansıtmadığı veya morbidite ve mortaliteye bağımsız bir katkıda bulunup bulunmadığı halen bilinmemektedir.

Karin Amrein ve ark. yürüttüğü 475 hastalık başka bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen D vitamini eksikliği bulunan hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba placebo diğer gruba ise yüksek doz Vitamin D3 (tek seferde 540.000 IU ve sonraki 5 ay da 90.000 IU) verilmiştir. (100) Hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi, mortalite, 6 aylık mortalite değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak Vitamin D3 tedavisi alan kritik hastalarda placebo grubuna göre hastanede kalış süresinde, hastane mortalitesinde ve 6 aylık mortalitede bir azalma olmadığı görülmüştür. Yalnızca çok ciddi vitamin D eksikliği olan subgrupta (12 ng/mL) daha düşük hastane mortalitesi

ile karşılaşılmıştır. Bizim çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde D vitamini eksikliği olan hastalarda rutin olarak D vitamini takviyesi yapılmıştır ve D vitamini eksikliği olan hasta oranını %84'ten %74'e gerilediği görülmüştür. Tedavi protokolü kayıt altına alınmamıştır ancak D vitamini düzeylerinde ölen ve yaşayan hastalarda anlamlı olarak fark olmadığı görülmüştür.

Kritik hasta popülasyonunda D vitamini eksikliği ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren gözlemsel bir çalışmada serum 25 - hidroksivitamin D'yi başvuru sırasında ve başvurudan 10 gün sonrasına kadar ölçülerek 28 günlük sonuçları prospektif olarak takip edilmiştir. Bu çalışmada, başvuruda önemli sayıda YBÜ'si hastasının D vitamini statüsünün yetersiz olduğunu (hastaların % 82'si) gösterilmiştir. (101) YBÜ'nde kalış süresi boyunca D vitamini statüsünde önemli azalmalar olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ve 25 (OH) D durumu ile bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ancak, D vitamini eksikliği olan hastalar yoğun bakım ünitesinde anlamlı derecede daha uzun kaldığı, daha fazla organ yetmezliği geliştirme eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %84'ünde eksiklik tespit edilmiştir ancak bahsedilen YBÜ kalış süresi boyunca D vitamini düzeyinde görülen azalmalar bizim hastalarımızda görülmemiştir. Daha önce de belirttiğimiz üzere tedavide D vitamini kullanılması böyle bir azalmanın önüne geçmiştir. Tüm hastalarda yatış ve taburculukta D vitamini düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Alves ve ark. bir çalışmada Sepsisli hastalar, sepsis olmayan hastalara kıyasla yedinci günde D vitamini konsantrasyonlarında belirgin bir iyileşme göstermiştir. Başlangıçta D vitamini konsantrasyonları, 7 günlük kabulden sonra konsantrasyondaki değişiklikler ve erken organ disfonksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, D vitamini konsantrasyonundaki değişiklikler ile başvurudan 7 gün sonra organ işlev bozukluğunun şiddetindeki değişiklikler arasında korelasyon bulunamamıştır. Çalışma tasarımı göz önüne alındığında, bir neden ve sonuç ilişkisini bulunamamış, yalnızca hastaların klinik koşullarının iyileştirilmesi ile serum D vitamini konsantrasyonlarının iyileştirilmesi arasında bir ilişki bulunmuştur.

Olejavora ve ark. bir çalışmasında sepsis ve enfeksiyöz olmayan SIRS tanısı olan hastalarda D vitamini seviyeleri ile inflamatuvar belirteçler (sTREM-1, CRP, presepsin ve prokalsitoninin), hastalığın şiddeti ve 7. ve 28. hastaların sağ kalım oranı arasındaki ilişki gösterilmiştir.(78) Sepsis grubunda SIRS grubuna nazaran D vitamini düşüklüğü daha belirgin olduğu, 7. ve 28. gün içinde ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük D vitamini düzeyleri görülmüştür. Sonuç olarak D vitamini eksikliğinin sepsis gelişimine predispozan olduğu; CRP, presepsin, sTREM-1 ve SOFA skoru ile negatif korelasyon gösterdiğini ve hastaların hem 7. hem de 28. gün sağ kalımları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların yatış (t1) ve çıkış (t2) D vitamini düzeylerinin çalışılan diğer parametrelerde korelasyonu değerlendirildiğinde, D vitaminin yatış ve çıkış GKS, APACHE II, SOFA, SAPS II ve CRP ile bir korelasyonunun olmadığı saptanmıştır.

Konlawij ve ark. tarafından D vitamini eksikliği olan hastalar arasında daha kötü klinik sonuçlar bulunmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Yalnızca 25 (OH) D seviyesi özellikle 12 ng / mL'nin altına düştüğünde 30 günlük hastane mortalitesi ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Venkatram ve ark. yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar üzerinde gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada 932 hastadan 437'si kriterleri karşılayarak çalışmaya dahil edilmiştir. (102) Çalışmada kritik hastalarda 25 (OH) D düzeyleri ile hastane mortalitesi arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmektedir. 10 ng / dL'lik 25 (OH) D seviyeleri, bu kohortun % 83.6'sında hastane mortalitesini öngörülmüştür. Bununla birlikte 25 (OH) D eksikliği ile artmış hastanede kalma süresi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda kritik hastalarda D vitamini düzeyleri incelendiğinde D vitamininin mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır.

Unutulmuş bir elektrolit olarak magnezyum (Mg), enerji depolanması ve transferi, protein ve nükleik asit sentezi, inflamasyon, diğer elektrolit dengeleri ve hemostaz da dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar (84, 103). Hipomagnezemi kritik hastalarda yaygın bir elektrolit bozukluğudur. Kritik cerrahi ve tıbbi hastaların sırasıyla % 90 ve % 65'inde hipomagnezemi bildirilmiştir(104, 105). Bağışıklık sisteminin işlevini düzenleyerek Mg, endotoksin kaynaklı hücre hasarını

düzeltebilir. Şiddetli sepsiste solunum ve kardiyovasküler fonksiyon: Mg septik hastalarda kas zayıflığını, solunum yetmezliğini, aritmi, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını, insülin direncini ve zayıf glisemik kontrolü önleyebilir(106).

Magnezyum için kritik alt sınır ve üst sınır ile ilgili kesin değerler yoktur ve birçok çalışmada farklı değerler kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan alt sınır eşik değerleri 0,42 ila 0,70 mEq/L aralığındadır. Üst sınır için ise 1,9 ila 2,5 mEq/L aralığı eşik değer kabul edilmiştir. Bu konuyla ilgili yeterli klinik randomize kontrollü çalışma yoktur ve septik hastalarda Mg'nin optimize edilmesi gereken değerlerle ilgili de veri yoktur. Birçok çalışmada mortalite ve morbidite özellikle hipomagnezemi ile ilişkili bulunmuş ancak magnezyum replasmanının prognoz üzerine etkileri ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

Bizim çalışmamızda hastaları hipomagnezemi ve normomagnezemi grubu olarak ikiye ayırarak değerlendirme yaptık. Çalışma için kritik değerimiz çoğu çalışmada olduğu gibi 1.7 mEq/L olmuştur.

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kritik hastalarda hipomagnezemi yaygın olarak görülür ancak sıklıkla göz ardı edilir. Bununla birlikte, kritik hastalardaki hipomagnezeminin sonuçlara olan etkisinin gücü ve tutarlılığı tartışmalıdır. Serum magnezyum seviyesinin yoğun bakım hastalarında prognoza etkisi ile yoğun bakım ünitesine başvuru üzerine ilişkisini değerlendirmek için yapılan bir metaanalizde hipomagnezemi olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek olduğu, daha sık sepsis geliştiği ve ventilatör desteğine daha sık ihtiyaç duyulduğu görülmüştür. Yoğun bakımda kalış süresi hipomagnezemi grubunda da daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (81) Bizim çalışmamızda hipomagnezemi grubunda prognostik skorlama sistemlerinde elde edilen değerlerin daha kötü olduğu bulunmuş ancak hipomagnezemi grubunda mortalite açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir. Dolayısı ile Mg seviyesinin mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır.

Bununla birlikte, birçok çalışma, sadece hipomagnezeminin değil, hipermagnezeminin de artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuştur (106). Ancak veriler yetersiz ve çelişkili olarak değerlendirilmiştir.

Ağır sepsisli kritik hastalarda magnezyum takviyesinin laktat klerensine etkisini araştıran bir randomize klinik çalışmada :Enfeksiyona bağlı hipotansiyon, oligüri veya yüksek serum laktat seviyesi sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu olarak adlandırılmış (1). Hipomagnezemi (serum Mg seviyesi <1.6 mg / dl), hipermagnezemi (serum Mg seviyesi > 3.5 mg / dl) olarak tanımlanmış. Ağır sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalarda standart tedavi ile birlikte Mg takviyesini takiben laktat klerensindeki değişim bu çalışmada değerlendirilmiş, Mg, ağır sepsisli kritik hastalarda laktat klerensinin oranını ve derecesini arttırdığı bulunmuştur. Yoğun bakımda kalış süresinin ve 28 günlük mortalitenin azalmış olduğu, vazopressörsüz günler veya SOFA skorları önemli ölçüde değişmediği gösterilmiş. Ayrıca değişkenler arasında sadece laktat klerensi 28 günlük mortaliteyi öngörmüştür.(107)

Önceki alışmalar yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında toplam serum hipomagnezemi prevalansında geniş bir varyasyon olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Soliman ve ark. bir çalışmasında ise magnezyumun iyonize kısmı aktif kısmının olduğu vurgulanmış ve kritik hastalarda iyonize hipomagnezemi prevalansını tanımlamayı ve organ disfonksiyonu, kalış süresi ve mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Başvuru sırasında hastaların %18'inde iyonize hipomagnezemi, %68'inde normal iyonize magnezyum seviyeleri ve %14'ünde iyonize hipermagnezemi varmış. Bu üç hasta grubu arasında kalış süresinde veya mortalite oranında anlamlı bir fark olmadığı görölmüş. Ancak yoğun bakım takiplerinde toplam 23 hastada yoğun bakım yatışlarında iyonize hipomagnezemi gelişmiş ve bu hastalarda başvuru esnasında APACHE ve SOFA değerlerinin yüksek bulunduğu ve daha uzun yoğun bakımda yatış süresi ile sepsis ve septik şok prevelansının yüksek olduğu görölmüştür. Sonuç olarak hipomagnezeminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünölmüştür (108). Bizim retrospektif çalışmamızda hastalarda serum magnezyum düzeyi ölçölmüştür. Bu alışma ile benzer olarak hipomagnezemi grubunda daha APACHE II, SOFA ve SAPS II skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak magnezyum düzeyinin mortalite ile ilişkilendirilmesi yapılamamıştır. Ayrıca farklı olarak hastalarda Mg takibi yapıldığında magnezyum çıkış düzeylerinin ölen hastalarda daha yüksek olduğu görölmüştür.

Çalışmamızın birçok limitasyonu bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız retrospektif bir şekilde dizayn edildiğinden dosya taraması esnasında bazı verilerin eksikliği gözlemlenmiştir. İkinci olarak D vitamini ve Mg değerleri yoğun bakım rutin tedavi protokolümüze göre düzenlenmiş olup hastalara herhangi bir ek tedavi modalitesi uygulanmamıştır. Üçüncü limitasyonumuz ise sepsiste sitokinlerin D vitamini ve Mg düzeylerine etkisi çalışmamızda bulunmamaktadır. Dördüncü olarak çalışmamız 3. düzey bir yoğun bakımda yaklaşık 300 hasta ile düşük bir örneklem büyüklüğüyle yapılmış olup sonuçların genellenebilmesi açısından limitasyon arz etmektedir. Son olarak çalışma grubu tamamen sepsisli hastalardan oluşturulduğu için sepsis dışı nedenlerle yoğun bakımda kabul edilen hastaların D vit ve Mg düzeylerinin karşılaştırılıp mortalite analizleri yapılamamıştır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda sepsis ve septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılıp takip ve tedavi edilen hastalarda dermografik özelliklerin, APACHE II, SOFA ve SAPS skorlama sistemlerinin etkinliğinin, D vitamini ve magnezyum düzeylerinin, mortalite ve morbiditeye etkilerini değerlendirdiğimizde;

Sonuç olarak;

- Yoğun bakım ünitesinde tedavisi gereken sepsis ve septik şok hastalarında mortalitenin yüksek olduğu
- Hastaların yaşının mortalite üzerinde etkili bir faktör olduğu
- Sepsis ve septik şok hastalarında cinsiyetin mortalite üzerinde etkili bir faktör olmadığı
- GKS, APACHE II, SOFA ve SAPS II skorlarının mortaliteyi öngörmedeki etkinliklerinin yüksek olduğu
- Yoğun bakım tedavisi gerektiren sepsis ve septik şok hastalarında D vitamini düzeylerinin düşük olduğu
- D vitamini eksikliği düzeyinin yoğun bakım hastalarında tedavi ile azaltılabileceği
- Yatışta D vitamini değerlerinin yaşayan ve ölen hastalar arasında değerlendirildiğinde mortalitede anlamlı bir fark bulunmadığı
- D vitamini düzeyinin düşük ya da yüksek olmasının mortalite üzerine etkisinin anlamlı bulunmadığı
- Yoğun bakım ünitesinde ileri yaş (≥ 65 yaş) hastalarda takip sırasında D vitamini düzeylerindeki düşmenin mortalite üzerine etkisinin olabileceği
- D vitamini düzeylerine göre, D vitamini düşük ya da yüksek hastalar karşılaştırıldığında skorlama sistemleri (GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II) ve biyokimyasal belirteçlerin(CRP, Prokalsitonin) istatistiksel açıdan bir fark olmadığı
- Mg düzeylerine göre, Mg düşük ya da yüksek hastalar karşılaştırıldığında skorlama sistemleri (GKS, SOFA, APACHE II, SAPS II) ve biyokimyasal

belirteçlerin (CRP, Prokalsitonin) istatistiksel açıdan hipomagnezemi grubunda anlamlı yüksek olduğu

- Magnezyum yatış değerlerinin mortalite üzerinde anlamlı etkisinin bulunmadığı
- Magnezyum çıkış değerlerinin ölen hastalarda istatistiksel olarak yüksek olduğu ancak bu değerlerin de normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür.



7. KAYNAKLAR

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
3. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000;16(2):179-92.
4. Mathias E, Tangpricha V, Sarnaik A, Farooqi A, Sethuraman U. Association of vitamin D with cathelicidin and vitamin D binding protein in pediatric sepsis. *Journal of clinical & translational endocrinology.* 2017;10:36-8.
5. Parekh D, Patel JM, Scott A, Lax S, Dancer RC, D'Souza V, et al. Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis. *Critical care medicine.* 2017;45(2):282-9.
6. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology.* 2015;15:84.
7. Alves FS, Freitas FG, Bafi AT, Azevedo LC, Machado FR. Serum concentrations of vitamin D and organ dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Revista Brasileira de terapia intensiva.* 2015;27(4):376-82.
8. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Medicine.* 2006;32(12):2077-.
9. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699-713.
10. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Critical care medicine.* 2015;43(9):1928-37.
11. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-50.

12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine*. 1992;20(6):864-74.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
15. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381(9868):774-5.
16. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(3):129-38.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
19. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(3):858-73.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine*. 2008;36(1):296-327.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine*. 2017;45(3):486-552.

22. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919-24.
23. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine.* 2001;29(7):1303-10.
24. 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.
25. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):216-20.
26. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-72.
27. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Critical care medicine.* 1998;26(12):2078-86.
28. Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *Bmj.* 2000;320(7229):213-6.
29. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Critical care medicine.* 2006;34(2):344-53.
30. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 2009;302(21):2323-9.
31. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Critical care medicine.* 2004;32(7):1510-26.
32. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(9):840-51.

33. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(10):2576-82.
34. Moss M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 7:S490-7.
35. Yorgancı K. Sepsis Patofizyolojisi. *Yoğun Bakım Derg*. 2005;5(2):80-4.
36. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
37. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383(6603):787-93.
38. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162-72.
39. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Annals of internal medicine*. 1991;115(6):457-69.
40. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Critical care medicine*. 2009;37(1):291-304.
41. Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE. Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care*. 2007;11(6):R125.
42. Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res*. 2007;100(1):130-9.
43. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:467-96.
44. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
45. Rios F, Iscar T, Cardinal-Fernández P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2017;29(3):354-63.
46. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):443-8.

47. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(2):53-7.
48. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaiheski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock*. 2013;40(5):375-81.
49. Bice T, Cox CE, Carson SS. Cost and health care utilization in ARDS--different from other critical illness? *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(4):529-36.
50. Dvorščak MB, Lupis T, Adanić M, Šarić JP. [ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND OTHER RESPIRATORY DISORDERS IN SEPSIS]. *Acta Med Croatica*. 2015;69(3):167-75.
51. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*. 2010;138(3):559-67.
52. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. *Shock*. 2017;47(1S Suppl 1):41-6.
53. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*. 2016;315(8):788-800.
54. Lemaire LC, van Lanschoot JJ. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* 10:407-414, 1998. *Shock*. 1999;12(4):325-6.
55. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg*. 1975;110(7):779-81.
56. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, Dellinger EP, Carrico CJ, Minshew BH. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. A discriminant analysis. *Arch Surg*. 1983;118(2):242-9.
57. Bilgili Beliz HM, Cinel İsmail. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesth Reanim*. 2014;42:294-301.
58. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *The*

- French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(2):293-9.
59. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. [Physiopathology of acute renal failure during sepsis]. *Med Intensiva*. 2011;35(7):424-32.
 60. Bowton DL. CNS effects of sepsis. *Crit Care Clin*. 1989;5(4):785-92.
 61. Dal-Pizzol F, Tomasi CD, Ritter C. Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy? *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2014;36:251-8.
 62. Orhun Günseli AA, Alay Gülçin, Tuna Verda. The Relationship Between the Level of Inflammation Biomarkers at Admission to the Intensive Care Unit and the Duration of Acute Brain Dysfunction in Sepsis Patients. 2019;17:138-45.
 63. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Critical care medicine*. 2007;35(4):1105-12.
 64. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1589-96.
 65. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(1):41-54.
 66. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118(1):146-55.
 67. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368-77.
 68. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, Erstad B, Gray AW, Jr., Tescher AN, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Critical care medicine*. 2002;30(1):142-56.

69. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471-7.
70. Doganay M. İnfeksiyon Hastalıkları. Willke A SG, Doganay M, editor: İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi; 1996. 473-85 p.
71. Doganay M. Sepsis. In: Willke A SG, Doganay M, editor. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996. p. 473-85.
72. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine.* 1981;9(8):591-7.
73. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine.* 1985;13(10):818-29.
74. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Critical care medicine.* 1982;10(2):86-95.
75. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama.* 1993;270(24):2957-63.
76. Trongtrakul K, Feemuchang C. Prevalence and association of vitamin D deficiency and mortality in patients with severe sepsis. *Int J Gen Med.* 2017;10:415-21.
77. Shojaei M, Sabzeghabaei A, Valaei Barhagh H, Soltani S. The Correlation between Serum Level of Vitamin D and Outcome of Sepsis Patients; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2019;7(1):e1.
78. Olejarova M, Dobisova A, Suchankova M, Tibenska E, Szaboova K, Koutun J, et al. Vitamin D deficiency - a potential risk factor for sepsis development, correlation with inflammatory markers, SOFA score and higher early mortality risk in sepsis. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(4):284-90.
79. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr.* 1995;125(6 Suppl):1704s-8s.
80. Razavi Khorasani N, Moazzami B, Zahedi Tajrishi F, Mohammadpour Z, Rouhi F, Alizadeh-Navaei R, et al. The Association Between Low Levels of Vitamin

- D and Clinical Outcomes in Critically-Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019:1-15.
81. Jiang P, Lv Q, Lai T, Xu F. Does Hypomagnesemia Impact on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive Care Unit? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock.* 2017;47(3):288-95.
 82. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12(6):R158.
 83. Hansen BA, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care.* 2018;6:21.
 84. Hansen B-A, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *Journal of Intensive Care.* 2018;6(1):21.
 85. Finland M, Jones WF, Jr., Barnes MW. Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. *J Am Med Assoc.* 1959;170:2188-97.
 86. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med.* 1980;68(3):344-55.
 87. Wesche-Soldato DE, Swan RZ, Chung CS, Ayala A. The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets.* 2007;8(4):493-500.
 88. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med.* 2003;9(5):517-24.
 89. Jones BW, Heldwein KA, Means TK, Saukkonen JJ, Fenton MJ. Differential roles of Toll-like receptors in the elicitation of proinflammatory responses by macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2001;60 Suppl 3(Suppl 3):iii6-12.
 90. Nguyen HB, Eshete B, Lau KH, Sai A, Villarin M, Baylink D. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D: an outcome prognosticator in human sepsis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64348.
 91. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Crit Care.* 2014;23(5):e72-9.

92. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-71.
93. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(2):471-8.
94. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007;179(4):2060-3.
95. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40.
96. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1609-11.
97. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, Griggs DD, Danner OK. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg.* 2012;204(1):37-43.
98. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF, Candir BA, Bildacı YD, Pasaoglu H. Is vitamin d insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:856747.
99. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care.* 2014;18(2):R47.
100. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *Jama.* 2014;312(15):1520-30.
101. Higgins D, Wischmeyer P, Queensland K, Sillau S, Sufit A, Heyland D. Relationship of Vitamin D Deficiency to Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2012;36:713-20.
102. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care.* 2011;15(6):R292.

103. Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Ghaini MR, Abdollahi M, Sharifzadeh M, et al. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *Excli j*. 2017;16:464-82.
104. Moskowitz A, Lee J, Donnino MW, Mark R, Celi LA, Danziger J. The association between admission magnesium concentrations and lactic acidosis in critical illness. *Journal of intensive care medicine*. 2016;31(3):187-92.
105. Velissaris D, Karamouzou V, Pierrakos C, Aretha D, Karanikolas M. Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. *Journal of clinical medicine research*. 2015;7(12):911.
106. Upala S, Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K, Sanguankeo A. Hypomagnesemia and mortality in patients admitted to intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2016;109 7:453-9.
107. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(2):175-84.
108. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Mélot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1082-7.