

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS TANISI ALMIŞ
HASTALARDA TROMBOELASTOMETRİ YÖNTEMİ İLE
KOAGÜLASYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erkan Cem ÇELİK

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nazım DOĞAN**

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2014

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar.....	3
2.2. Sepsis	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Etiyoloji.....	6
2.2.3. Fizyopatoloji	7
2.3. Normal Koagülasyon	8
2.3.1. Trombosit Fonksiyon Testleri.....	11
2.4. Sepsiste Koagülasyon	13
2.5. Sepsiste Klinik ve Tanı	14
2.5.1. Kardiyovasküler Disfonksiyon	18
2.5.2. Akciğer Disfonksiyonu	18
2.5.3. Karaciğer Disfonksiyonu	19
2.5.4. Gastrointestinal Disfonksiyon.....	19
2.5.5. Renal Disfonksiyon.....	20
2.5.6. Sepsiste Sinir Sistemi.....	20
2.5.7. Metabolik Disfonksiyon.....	20
2.5.8. Organ Disfonksiyonunun Diğer Bulguları.....	20
2.6. Tromboelastogram ve Rotasyonel Tromboelastometri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	51

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
7.KAYNAKLAR	59



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/36
Konu : Etik Kurul Kararı

07.06.2013

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi: 28.05.2013 tarih ve 192 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06.06.2013 tarih ve 5 nolu toplantısında, Araştırma Görevlisi Dr.Erkan Cem ÇELİK tarafından hazırlanan “Yoğun Sepsis Tanısı Almış Yoğun Bakım Hastalarında Tromboelastometri Yöntemi İle Kanama Diyatezi Profilinin Değerlendirilmesi” isimli bilimsel tez çalışması protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her açıdan yetişmemde emekleri olan başta tez hocam Sayın Prof. Dr. Nazim DOĞAN olmak üzere Prof. Dr. Hüsni KÜRŞAD'a, Prof. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Doç. Dr. Canan ATALAY'a, Yrd. Doç. Dr. Mine ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKSOY'a, Yrd. Doç. Dr. İlker İNCE'ye ve Uz. Dr. Ali AHISKALIOĞLU'na, ayrıca kliniğimizden yakın zamanda ayrılan üzerimde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya ve Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e derin saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her anımızı birlikte paylaştığımız çok değerli asistan arkadaşlarım, ameliyathane-yoğun bakım hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ortaokul yıllarımda ebediyete göçen sevgili babama ve eksikliğini hissettirtmeyen canım annem, abim ve dayıma sonsuz teşekkür ederim.

Varlığıyla başlı başına mutluluk kaynağım olan ve ayrıca tez çalışmamdaki desteği için bitanecik eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Erkan Cem ÇELİK

ÖZET

Yaptığımız çalışmada sepsis tanısı almış yoğun bakım hastalarında oluşabilen, kanama diyatezi problemlerinin bir kanama profili değerlendirme yöntemi olan tromboelastometri yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerine, Aralık 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında kabul edilen ve sepsis tanısı alan 50 hasta ile normal populasyon içerisinde koagülasyon profilinde bozukluk olmayan 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Sepsis grubuna dahil edilen hastalara veya hastaların yakınlarına ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllülere yapılacak çalışma anlatılarak bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup S (n=50; Grup S), Yoğun Bakım Ünitelerinde sepsis tanısı konmuş hastalardan oluşturuldu. Grup K (n=50; Grup K), normal populasyon içerisinde kanama profilinde bozukluk olmayan sağlıklı gönüllülerden seçilerek oluşturuldu.

Grup K ve Grup S'den kan örnekleri, sepsisli grupta sepsis tanısının konulduğu gün ve bir gün sonrası ilk seçenek radial arter olmak üzere arteriyal sistem üzerinden, kontrol grubundan ise 2 gün ard arda ilk seçenek antekübital bölge olmak üzere venöz sistem üzerinden tüm çalışılacak parametreler için 10 cc olarak alındı. Alınan kan numuneleri ile Hb (hemoglobin), Hct (hematokrit), Plt (trombosit), PT (protrombin zamanı), aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), INR (uluslararası normalleştirme oranı), PCT (prokalsitonin), CRP (c-reaktif protein) ve ROTEM cihazında çalışmak üzere ilgili kan tüplerine konuldu. Numuneler ilgili laboratuvar birimine gönderildi. Sitratlı tüplere konulan ve ROTEM cihazı ile çalışılacak numuneler ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda ile ölçümler yapıldı.

Grup S ve Grup K arasında bakılan 1. ve 2. gün klinik verileri incelendiğinde SAB (Sistolik kan basıncı), DAB (Diyastolik kan basıncı) ve OAB (Ortalama kan basıncı) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu görüldü. Grup S'de ise 1. ve 2. gün arasında bakılan klinik veriler incelendiğinde SVB (Santral venöz basınç), PaO₂/FiO₂ (Parsiyel oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen basıncı) değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmazken, OAB değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, SAB ve DAB değerleri arasındaki farkın ise istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu bulundu. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. gün laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, bakılan Hb (Hemoglobin), Hct (Hematokrit), WBC (Lökosit), Plt (Platelet sayısı), PT (Protrombin zamanı), INR

(International normalized ratio), aPTT (Aktive parasiyel tromboblastin zamanı), PCT (Prokalsitonin) ve CRP (c-reaktif protein) testlerinin sonuçları incelendiğinde her iki grup arasında farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu görüldü. Grup S’de ise 1. ve 2. gün arasında bakılan laboratuvar verileri karşılaştırıldığında ise bakılan Hb, Hct, WBC, Plt, aPTT, PCT ve CRP testlerinin sonuçları arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmazken, PT ve INR testlerinin sonuçları arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Grup S ve Grup K arasında bakılan 1. ve 2. gün FIBTEM parametreleri karşılaştırıldığında 1. gün CT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut iken, bakılan 2. Gün CT, 1. ve 2. gün CFT, α , A10, A20 ve MCF değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu görüldü. Grup S’de bulunan hastaların 1. ve 2. gün FIBTEM parametreleri karşılaştırıldığında ise CT, CFT, α , A10, A20 ve MCF değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmadı. Grup S ve Grup K arasında bakılan 1. ve 2. gün INTEM parametreleri karşılaştırıldığında 1. gün α , A10 ve A20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut iken, bakılan 1. ve 2. gün CT, CFT ve MCF ile 2. gün α , A10 ve A20 değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu görüldü. Grup S’de bulunan hastaların 1. ve 2. gün INTEM parametreleri karşılaştırıldığında ise CT, CFT, α , A10, A20 ve MCF değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmadı. Grup S ve Grup K arasında bakılan 1. ve 2. gün EXTEM parametreleri karşılaştırıldığında 1. ve 2. gün CT değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmazken, bakılan 2. gün CFT ve 1. ve 2. gün A10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut idi. Geriye kalan 1.gün CFT, 1. ve 2. gün α , A20 ve MCF değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu görüldü. Grup S’de bulunan hastaların 1. ve 2. gün EXTEM parametreleri karşılaştırıldığında ise CT, CFT, α , A10, A20 ve MCF değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmadı.

EXTEM ölçümünde ki CT parametresi dışında tüm ROTEM parametrelerinde istatistiksel olarak etkilenme tespit edilmiştir. Bu sonuç sepsis kliniğinde görülen trombositopeni ve fibrinojen düzeylerindeki azalmaya bağlandı. Ayrıca bakılan EXTEM ölçümünde ki CT parametresi ve INTEM ölçümünde ki CT parametreleri sonucunda intrinsek yolda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilir iken, ekstrinsek yola üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilememiştir. Bu sonuç sepsis kliniğinin daha çok intrinsek yol üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Tromboelastometri, sepsis, yoğun bakım

ABSTRACT

In this study it was intended to evaluate the bleeding diathesis problems which to occur in patients who sepsis diagnosis at intensive care unit with the thromboelastometry method which is a bleeding profile evaluation method.

50 patients who were accepted to intensive care of Atatürk University Medical Faculty Hospital in December 2012 and December 2013 with sepsis diagnosis and the other 50 healthy volunteers in normal population who hadn't any problems in their coagulation profile. By telling the study which is applied to patients who are in the sepsis group or patients' relatives and volunteers in the control group, the consent form was filled. Patients were divided into two groups. Group S (n=50; Group S) was created from the patients who were diagnosed with sepsis in intensive care units. Group K (n=50; Group K) was created by selecting from healthy volunteers in normal population who hadn't any problems in their coagulation profile.

Blood samples of Group S and Group K were taken as 10 cc from patients with sepsis on the day of sepsis was diagnosed and just one day later over the arterial system firstly including radial artery, and from the control group over the venous system firstly including antecubital region for all studying parameters. With the taken blood samples Hb (hemoglobin), Hct (hemotokrit), Plt (trombosit), PT (protrombin time), aPTT (aktive parsiyel tromboplastin time), INR (international normalization rate), PCT (prokalsitonin), CRP (c-reactive protein) were put into the related blood tubes to work on ROTEM device. The samples were send to related laboratory unit.

When the first and second day clinical data which are between the group S and the group K were examined it was seen that the distinction among SAB (pressure of systolic artery), DAB (pressure of diastolic artery) and OAB (Mean arterial pressure) rates were statistically meaningful. But in group S when the clinical data that were looked between the first and second day were examined while there weren't any statistically difference between SVB (pressure of central venous), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Partial oxygen pressure/ Fractional oxygen pressure) rate, it was found that the difference between the OAB rates were statistically meaningful, the differences between SAB and DAB rates were statistically very very meaningful. When the first and second clinical day data between group S and Group K were compared, when the results of Hb, Hct, WBC, Plt, PT, INR, aPTT, PCT and CRP tests were examined it was seen that the difference between two groups were very meaningful. In group S when the the first and

second clinical day data were compared while there weren't any statistically difference, the difference between the results of PT and INR tests were found statistically meaningful.

When the first and second day FIBTEM parameters that were examined between group S and group K were compared there was a statistically meaning between the first day CT rates, the second day CT, it was seen that the difference among the first and second day CFT, α , A10, A20 and MCF rates were statistically very and very meaningful. When the patients' who were in group S the first and second day FIBTEM parameters were compared it was found that there weren't any statistically difference among the CT, CFT, α , A10, A20 and MCF rates. When the first and second day INTEM parameters that were examined between group S and group K were compared, there was a statistically meaning among the first day α , A10 and A20 rates, it was seen that the difference between the first and second day CT, CFT and MCF and the second day α , A10 and A20 rates were statistically very and very meaningful. When the patients' who were in group S the first and second day INTEM parameters were compared there weren't any statistically difference among the CT, CFT, α , A10, A20 and MCF rates. When the first and second day EXTEM parameters that were examined between group S and group K were compared while there weren't any statistically difference between the first and second day CT rates, it was seen that there were statistically meaning between the second day CFT and the first and second day A10 rates. It was seen that the difference between the first day CFT and the firsts and second day α , A20 and MCF rates were statistically very and very meaningful. When the patients' who were in group S the first and second day EXTEM parameters were compared there weren't any statistically difference among the CT, CFT, α , A10, A20 and MCF rates. Except for CT parameters in EXTEM measurement statistically affection was identified in ROTEM parameters. this result was related to the reduction in thrombocytopenia and fibrinogen levels. And also while there were found statistically meaning on intrinsic pathway with the result of the CT parameter in EXTEM measurement and CT parameter in INTEM measurement, there weren't found any statistically meaningful differences on extrinsic pathway. This result was showed that the sepsis clinic was mostly effective over the intrinsic pathway.

Key Words: Thromboelastometry, sepsis, intensive critical care

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

AA	: Araşidonik asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP/SCCM	: Amerikan College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine)
ADP	: Adenozin difosfat
APACHE II	: Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation
APC	: Aktive Protein C
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AT III	: Antitrombin III
BPI	: Bakterisidal permeabilite arttırıcı protein
CFT	: Clot Formation Time
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Clotting Time
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülsyon
DAB	: Diyastolik Kan Basıncı
EPCR	: Endotel Protein C Reseptörü
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
Hb	: Hemogloblin
Hct	: Hemotokrit
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
INR	: International Normalized Ratio
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
LPB	: Lipopolisakkarid bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarid
MCF	: Maximum Clot Firmness
MD 2	: Myeloid Differentiation Protein 2
ML	: Maximum Lysis
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome-Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
NO	: Nitrik Oksit

NOS	: NO Sentaz
OAB	: Ortalama Kan Basıncı
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PaO ₂ /FiO ₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı/Fraksiyone Oksijen Basıncı
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PIRO	: Predisposition, Infection, Response, Organ Disfonction
PK	: Prekallikrein
Plt	: Platelet Sayısı
PT	: Protrombin Zamanı
ROTEM	: Rotasyonel Tromboelastometri
SD	: Standart Deviasyon
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SAB	: Sistolik Kan Basıncı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
SSPS	: Statistical Program For Social Science
SVB	: Santral Venöz Basıncı
TAFI	: Trombince Aktive Edilen Fibrinoliz İnhibitörü
TEG	: Tromboelastografi
TFPI	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü
TLR4	: Toll like reseptör 4
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TRAP	: Trombin reseptör aktive edici peptit
TXA ₂	: Tromboksan-A ₂
üPA	: Üriner plazminojen faktörleri
vWF	: von Willebrand faktör
WBC	: Lökosit
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tromboelastografi (TEG) Cihazı ve Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM)	
Cihazı	23
Şekil 2: Cup ve Pin Parçaları ve Cihazın Çalışma Şekli	26
Şekil 3: ROTEM Ölçüm Parametreleri	26
Şekil 4: ROTEM Değerlendirme Çizelgesi	28

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Günlerde PCT ve CRP Verilerinin Karşılaştırılması.....	37
Grafik 2. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	41
Grafik 3. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün INTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	44
Grafik 4. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	32
Tablo 2. Grupların Yaş Ortalamaları Karşılaştırılması	32
Tablo 3. Sepsis Grubundaki Hastaların Yatış Verileri	32
Tablo 4. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 5. Grup S ve Grup K Arasında 1. ve 2. Gün Klinik Verilerin Karşılaştırılması	34
Tablo 6. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 7. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 8. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 9. Grup S ve Grup K arasında 1.ve 2. Gün INTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 10. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 11. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 12. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün INTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 13. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, kişinin enfeksiyon nedeni ile oluşturduğu kalıtsal cevaptan doğar. Özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki dramatik ilerlemelere, tanısal yöntem ve teknolojiye gelişmelere karşın özellikle şok ve multiorgan yetmezliği geliştiği vakit mortalitesi yüksek bir tablodur (1). 1992 yılında yapılan ACCP/SCCM (Amerikan College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine) konsensus konferansında ise sepsis, enfeksiyonun neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır (2). Bakteriye enfeksiyonların sebep olduğu sepsis ve septik şok yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir ve dünya genelinde büyük sağlık problemlerinin de başını çekmektedir (3). Hafif bir yanıtta hayatı tehdit edebilecek şiddete kadar farklı ağırlıklar gösteren bir hastalık süreci olan sepsisin çok değişken klinik bulguları vardır. Mental değişiklik, ateş, taşipne, taşikardi, kötü cilt perfüzyonu vb. gibi geniş bir semptom yelpazesine sahiptir.

Sepsis yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerde başı çekmektedir ve mortalite oranları %50'ye yakındır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni olgu bildirilmekte olup, kabaca mortalite oranı % 35'tir. Yeni tahminlere göre yılda 751.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü, 250.000'inin ölümle sonuçlandığı düşünülmektedir (4). Ülkemizde yeterli veri yoktur, ancak Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında, hastanede yatan hastalar arasında Gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/ 1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (4).

Sepsis koagülasyon sistemi; kompleman sistemi ve sitokin ağını içeren multipl inflamatuvar ara yolun sistemik aktivasyonu ile karakterize olan konak ve enfeksiyöz ajanın kompleks ilişkisiyle sonuçlanan bir klinik sendromdur (3). Sepsiste olayı başlatan neden mikroorganizmalar veya onların toksinleri olsalar da, organizmanın aşırı yanıtı, yaygın enflamasyon, çoğul organ disfonksiyonu ve organ yetersizlikleri ile sonuçlanır (5).

Koagülasyon parametrelerinden Antitrombin III, protrombin zamanı, protein C, Protein D-Dimer'lerin retrospektif incelendiği çalışmalarda ciddi sepsis ve multiorgan

yetmezliği tanısı alan hastaların koagölasyon sisteminde yüksek oranda bozulma olduğu, bu hastaların mortalite oranlarının da yüksek olduğu belirlenmiştir. Tromboelastografi/Tromboelastometri yöntemi ile koagölasyon parametrelerinin takibinin protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboblastin zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR), platelet (Plt) sayısı gibi hematolojik laboratuvar verilerine kıyasla sepsisin klinik gidişatı üzerine daha anlamlı tespitlerde bulunduğu bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada sepsis tanısı almış yoğun bakım hastalarında oluşabilen, kanama diyatezi problemlerinin bir kanama profili değerlendirme yöntemi olan tromboelastometri yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, kişinin enfeksiyon nedeni ile oluşturduğu kalıtsal cevaptan doğar. Konağın, enfeksiyona karşı, sistemik bir yanıtı olarak geliştirdiği kompleks bir klinik tablodur. Gün geçtikçe patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki gelişen ilerlemelere, yeni geliştirilen yaklaşımlara, tanısal yöntem ve teknolojideki gelişmelere rağmen septik şok ve multiorgan yetmezliği ile takip ettiği vakit mortalitesi yüksek bir tablodur (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Klinikte vücudun enfeksiyona reaksiyonu ve iletişimi ile ilgili olarak bir çok tabir kullanılmaktadır. Enfeksiyon, bakteriyemi, sepsis, SIRS vb. tanımların bulunduğu klinik durumların yaratmış olduğu tanım karmaşasının çözümü amacıyla 1992 yılında “American College of Chest Physicians (ACCP) / Society of Critical Care Medicine (SCCM)” ın yaptıkları ortak toplantıda, sepsis ile ilgili tanımlar gözden geçirilerek yeniden belirlenmiştir (2).

Enfeksiyon

Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır (2).

Bakteriyemi

Bakterilerin kanda kültürle gösterilmesidir. Benzer şekilde kanda diğer patojenlerin varlığı da viremi, fungemi, parazitemi olarak adlandırılır (2).

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)

Değişik ve ciddi klinik bulgularla kendini gösteren sistemik inflamatuvar yanıttır. Sayacağımız durumların iki veya daha fazlasının görülmesi ile tanı konulur (2).

- Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı > 90 atım/dakika
- Solunum hızı $> 20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Lökosit $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$ (ya da %10 dan fazlası immatür)

Sepsis

Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunmasıdır (2).

Ağır Sepsis

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğu, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir (2).

Septik Şok

Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. İnotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmaksızın perfüzyon bozukluğu olabilir. Bu hastalar da septik şokta kabul edilmelidir (2).

Sepsise Bağlı Hipotansiyon

Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın, bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'dan daha fazla düşmesi olarak tanımlanır (2).

Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS)

Tedavisiz homeostaz sağlanmasının mümkün olmadığı, birden çok organ veya sistemin fonksiyonlarında yetersizlikle karakterize bir sendromdur (2).

“Predisposition, İnfection, Response and Organisation (PIRO)” konsepti

Sepsiste SIRS konseptinin geçerli olmasına rağmen sepsis tanısının doğruluğunu arttırmak, gelecekte daha iyi epidemiyolojik bilgilerle desteklenmesi durumunda biyokimyasal ve/veya immünolojik kullanımının mümkün olabilmesi düşüncesi ile 2001 yılında Kuzey Amerika ve Avrupa da bir toplantı düzenlenmiştir. Bu toplantı sonucu mevcut sepsis kriterlerinin değerlendirilmesi ve revize edilmesi düşüncesi ile PIRO konsepti geliştirilmiştir. PIRO'da içerik olarak; sepsisin görünüşte kanserle benzer yol izlemesi nedeniyle, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımı (T), bölgesel lenf bezi tutulumu (N), uzak metastaz varlığı (M) olarak adlandırılan kısaca “TNM” olarak isimlendirilen evreleme sistemine benzer olarak dört başlık tanımlanmıştır. Bu sistem

ile sepsis “konakçının doğası ve yanıtı, enfeksiyonun doğası ve yanıtı, predispozisyon yaratma durumu ve organ disfonksiyonunun derecesinin mevcudiyeti” olarak temellendirildi.

PIRO konsepti içerik olarak incelendiğinde;

P içeriği için altta yatan çeşitli hastalıklar (hepatik, renal, kardiyovasküler, solunumsal ve hematolojik rahatsızlıklar gibi kronik rahatsızlıkların varlığı), metastatik kanser, immünosupresif durum (HIV, AIDS, radyoterapi, kemoterapi, kısa veya uzun bir akciğer rahatsızlığı süreci), eşlik eden birtakım rahatsızlıklar gibi demografik veriler göz önünde bulundurulur.

I içeriği için başlangıç tedavisinin yeterliliği, enfeksiyonun karakteri, mikroorganizmanın tipi (Gram pozitif, Gram negatif, fungal, diğer izole edilememiş mikroorganizmalar), enfeksiyonun odağı (ürolojik, respiratuar, nörolojik, intraabdominal, diğer), pozitif kan kültürü, antibiyoterapi, polimikrobiyal enfeksiyon, antibiyotiklere direnç göz önünde bulundurulur.

R içeriği için C-reaktif Protein (CRP), kalp hızı, beyaz küre ve nötrofil sayımı enfeksiyona yanıtın potansiyel belirleyicileri gibi değerler göz önünde bulundurulur.

O içeriği için glukoz, serum laktat ve “Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)” gibi değişkenler göz önünde bulundurulur (7).

2.2. Sepsis

2.2.1. Epidemiyoloji

ABD’inde her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni olgu bildirilmekte olup, kaba mortalite oranı %35’tir. Yeni tahminlere göre yılda 751.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü, 250.000’inin ölümle sonuçlandığı düşünülmektedir (7). ABD’nde 1979-2000 yılları arasını kapsayan, 22 yıllık periyodu tarayan bir çalışmada sepsis insidansının yıllık %8.7’lik bir artışla, 82/100.000’den 240/100.000’e çıktığı görülmüştür. Mortalite oranı 1979-1984 yılları arasında %28 iken 1995-2000 yılları arasında %18’e düşmüştür, fakat toplam kaybedilen hasta sayısı artmaya devam etmektedir (4).

Ülkemizde yeterli veri yoktur, ancak ABD’ndeki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi gerektiği söylenebilir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında, hastanede yatan hastalar arasında Gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur. Bunların sadece Gram negatif bakterilerle sepsis olduğu düşünülürse ve bu kadar da Gram pozitif bakterilerle sepsis geliştiği varsayılırsa tüm oranın yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir. Sepsiste mortalite oranı %30 olup, evre ciddi sepsisten septik şoka ve çoklu organ yetersizliği sendromuna doğru gittikçe mortalite oranı da artmaktadır. Fonksiyon bozukluğu gelişen organ-sistem sayısı arttıkça mortalite oranı da artar. Dört ve üzerindeki organ-sistem tutulumu varlığında mortalite oranı % 80’e varmaktadır. Sepsisli hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Bu oranlar sepsis evresiyle değişmekte olup, sepsiste %17, ciddi sepsiste %25 ve septik şokta ise %69 olarak bulunmuştur (4).

2.2.2. Etiyoloji

Çok sayıda enfeksiyon sepsis nedeni olabilirse de solunum sistemi enfeksiyonları en sık rastlanan enfeksiyon odaklarıdır (8). Solunum sistemi enfeksiyonlarını genellikle pelvik yapı veya intraabdominal organlarda rüptür veya perforasyon gibi durumlarla ilişkili olarak intraabdominal ve cerrahi saha enfeksiyonları, kan ve üriner sistem enfeksiyonları takip eder (9).

Avrupa genelinde yapılan bir çalışma sonucu sepsis tanısı alan hastaların yaklaşık %60’ında kültür sonuçları pozitif gelmektedir. Pozitif kültür sonuçlarının %40’ında Gram-Pozitif, %38’i Gram-Negatif, %17’si Fungal ve %18’inde ise karışık mikroorganizma izole edilmiştir (10). Kültür sonuçlarına göre etkenler içinde en çok %30 ile *Staphylococcus Aureus* (%14’ü metisiline dirençli suştur), %14 ile *Pseudomonas Species* ve %13 ile *Escherichia Coli* %13 ile en çok görülen fungal suş olarak *Candida Albicans* yer almaktadır. Bu etkenlerin içinde *Pseudomonas Species* diğer mikroorganizmalara kıyasla artmış mortalite oranlarına sahiptir. Bununla birlikte enfeksiyon etkenlerinin yanında sepsis hastalarında görülen şiddetli organ disfonksiyonu, yoğun bakım ünitesinde uzun yatış süresi ve uzun süreli hospitalizasyon zamanının yanında prognozda rol oynayan; yaş, pozitif sıvı dengesi, septik şok ve

kanser de sepsisli hastaların mortalite oranlarını diğer hasta popülasyonlarına göre yüksek oranda arttırmıştır (8).

2.2.3. Fizyopatoloji

Sepsisin patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Dokuya yerleşen mikroorganizmanın yaşamsal aktiviteleri ve konağın ona göstermiş olduğu cevabın şiddeti patolojik yanıtın esasını oluşturur.

İnflamasyon, tehlikeyi tanıma, nedenini ortadan kaldırma ve doku tamirini amaçlayan karmaşık bir süreçtir. Bu süreç konak tarafından üretilen yüzlerce mediatörün koordine hareketinden oluşur. Bunlar; İnterlökin, tümör nekrozan faktör ve growth faktör gibi protein sitokinler, C reaktif protein, alfa-1 antitripsin gibi akut faz reaktanları, kompleman kaskadı, prostoglandin, lökotrien ve trombosit aktive edici faktör gibi lipid mediatörleri, kortizol ve epinefrin gibi stres hormonları, histamin, bradikinin gibi vazoaktif maddeler, oksijen ve nitrojen ara ürünleri ve de koagülasyon kaskadıdır (11).

Endotoksin veya lipopolisakkarid (LPS) tüm gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan ve inflamatuvar yanıtın prototipik bir tetiği olan komponentidir. LPS tüm gram negatif bakterilerde bulunan toksik bir yağ asidi çekirdeği (Lipid A) ve her bir bakteri türüne özgü olan kompleks bir polisakkarid kılıfından (O antijenleri) oluşur (12). Endotoksin vücuda gram negatif bakteriyle, enfeksiyonla veya gastrointestinal sistemden absorpsiyon ile girer, serum proteinleriyle ilişkiye girer ve kalıtsal immün sistemi uyarmak üzere membran reseptörünü onarır. Gram pozitif bakterilerin ve mantarların duvarlarındaki analog moleküller de septis oluşturabilirler.

Lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LPB) ve bakterisidal permeabilite arttırıcı protein (BPI) LPS'e afinitesi olan lipid transfer molekülleridir. LPB bir plazma proteini olup, karaciğerde sentezlenen ve yüksek oranda salgılanan akut faz reaktanıdır. Serbest endotoksine bağlanır ve konak hücre tarafından tanınmasını sağlar ve endotoksini CD14 hücre yüzeyi reseptörüne transfer eder. CD14 daha sonra endotoksinin ikinci bir reseptörle interaksiyonuna neden olur, bu "toll like reseptör 4" tür (TLR4) ve bu ilişki "myeloid differentiation protein 2 (MD2)" adlı aksesuar proteini ile alakalıdır. Bu ilişki

de hücrel cevap aktivasyonunu başlatır. Polimorfonükleer nötrofiller tarafından üretilen bir katyonik protein olan BPI gram negatif bakteriler için sitotoksik olup, CD14 reseptörüne LPS' in sunumunu engeller (11). CD14' ün işgali (10pg/mL gibi düşük dozlarda bile) buna bağlı TLR4 aracılığı ile hücre içi uyarı iletisi ve bunu izleyen şiddetli mononükleer hücre aktivasyonu ile oluşan IL-1 ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler endotel hücrelerini etkileyerek (ve diğer hücreleri) IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin yapımını ve yapışma moleküllerinin oluşumunu sağlarlar (12). Bu erken mediyatörler kendi reseptörlerini bağlayarak daha ileri hücrel cevaba neden olurlar. İndüklenebilir Nitrik Oksit (NO) sentaz gen upregülasyonu güçlü bir vazodilatör olan NO üretimine neden olur, endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan doku faktör ekspresyonunun artması koagülasyonun aktivasyonuna, IL-6 karaciğerde CRP gibi akut faz reaktanlarının üretimine ve albümin üretiminin düşmesine neden olur (11).

Son olarak, daha yüksek düzeylerdeki LPS'de septik şok sendromu kliniğe eklenir. Açığa çıkan sitokinler ve sekonder etkenler sistemik damar genişlemesine bağlı hipotansiyon, miyokard kasılabilirliğinde azalma, yaygın endotel zararı ve aktivasyonuna bağlı sistemik lökosit yapışması ve akciğerde yaygın alveol kapiller zararı ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonuçlanan pıhtılaşma sistemi aktivasyonu oluşturur. Bu sonuçlara bağlı oluşan yetersiz kanlanma özellikle karaciğer, böbrekler ve santral sinir sistemini tutan multi organ yetmezliğine (MODS) neden olur (12).

2.3. Normal Koagülasyon

Süreç primer ve sekonder komponentlere ayrılır ve travma, cerrahi veya hastalık vasküler endotelial hattı yaraladığı ve kan subendotelial bağ dokusuna temas ettiği zaman başlatılır. Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşumu sürecine primer hemostaz adı verilir. Sekonder hemostaz fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir. fibrin bağları primer hemostatik plağın güçlenmesini sağlar.

Etkin primer hemostaz üç kritik olaya ihtiyaç gösterir.

- Trombosit adhezyonu
- Granül salınımı
- Trombosit agregasyonu

Yaralanmayı izleyen saniyeler içinde trombosit integrin ailesinin bir üyesi olan özgül bir trombosit kollojen reseptörü glikoprotein 1a/2a aracılığı ile vasküler subendoteldeki kollojen fibrillere yapışır ve bu ilişki von Willebrand faktör (vWF) tarafından stabilize edilir. von Willebrand faktör bu görevi trombosit reseptör bölgesi glikoprotein 1b/9 ile subendotelyal kollojen fibriller arasında bir ilişki sağlayarak gerçekleştirir. Yapışan trombositlerden daha önce oluşmuş granül içerikleri salınır.

Trombosit aktivasyonunun hızı ve yaygınlığı çok iyi dengelenmiş bir mekanizma ile kontrol edilir. Tromboksan-A₂ (TXA₂) trombositin bir arasıdonik asit ürünü olup trombosit aktivasyonunu ve sekresyonunu stimüle eder. Zıt olarak prostasiklin, arasıdonik asit metabolizmasının bir endotel hücresi ürünü olup, trombosit içi siklik adenosin monofosfat düzeylerini yükselterek trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Aktivasyonu takiben, trombositler granül içeriklerini plazmaya salarlar. Lizozomlardan endoglikazlar ve heparin parçalayan enzimler, dens granüllerden kalsiyum, serotonin ve adenosin difosfat (ADP) ve agranüllerden ise von Willebrand faktör, fibronektin trombospondin, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve bir heparin nötralize edici proteini içeren birçok protein salınır. Salınan ADP glikoprotein 2b/3a kompleksini fibrinojene ve yapışkan trombositleri hemostatik plağa bağlayacak şekilde şekil değişikliğine uğratar. PDGF ise tamir sürecinde en önemli aşama olan damar duvarındaki fibroblastların ve düz kas hücrelerinin büyümesini ve göçünü stimüle eder.

Primer hemostatik plak oluştuğu zaman plazma koagülasyon proteinleri sekonder hemostazı başlatacak şekilde aktive olurlar. İlk olarak üç farklı plazma proteinleri olan Hageman Faktör (Faktör XIIa), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) ve prekallikrein (PK) vasküler subendotelyal kollojen üzerinde bir kompleks oluştururlar. HMWK'ya bağlanma sonrası faktör XII aktif bir proteaz olan faktör XIIa'ya döner, o da prekallikreini kallikreine ve faktör XII'i faktör XIIa'ya aktive eder.

Diğer yandan Faktör VII'nin bir proteaza aktivasyonu koagülasyonu başlatan ikinci yolu başlatır. Bu ekstrensek veya doku faktörü ile ilişkili bir yol olup faktör VII, kalsiyum ve hücre membranlarında bulunan ve hücrel hasarla salınan bir lipoprotein olan doku faktörü arasında bir kompleks oluşur. Doku faktörü VII yolu devamlı olarak aktiftir ve bazal koagülasyona ana bir katkı sağlar. Faktör VII, faktör II, faktör IX, faktör X biyolojik aktivite için kalsiyum ve vitamin K' ya ihtiyaç gösterirler. Bu proteinler karaciğerde sentez edilip vitamin K ile ilişkili çeşitli karboksilasyon modifikasyonları oluşur. Bu modifikasyonlar vitamin K antagonistleri (warfarin gibi) ile inhibisyonları antikoagülan tedavisi en yaygın şekillerinden birini teşkil eder.

Faktör VII ve faktör XII ile başlayan başlangıç yollarının ardından faktör X oluşturulan proteazlar yardımı ile aktive edilir. Reaksiyonlardan birinde, faktör VIII, faktör IX ve faktör X arasında kalsiyum ve lipid bağımlı kompleks oluşturur. Bu kompleks içinde faktör XIa tarafından faktör IXa' ya çevrilen faktör IX intrinsik yoldan üretilir. Ondan sonra faktör X faktör VIII ile yakın bir ilişki içinde faktör IXa'dan aktive edilir. Alternatif olarak, gerek faktör IX, gerekse faktör X ekstrinsik yoldan üretilen faktör VIIa aracılığı ile daha direk olarak aktive edilebilir. Faktör IX ve faktör X'un aktivasyonu intrinsik ve ekstrensek koagülasyon yolları arasında bir bağlantı sağlar (13).

Son basamak olarak faktör V kalsiyum ve fosfolipid varlığında protrombini trombine çevirir. Trombin hemostazda çok yönlü fonksiyonlara sahiptir. Hemostazda ana rolü fibrinojenin fibrine dönüşümü olup, ayrıca faktör V, faktör VIII, faktör XIII'ün aktive edilmesi, trombosit agregasyonu ve sekresyonun stimüle edilmesidir. Oluşan fibrin polimerleri bir plazma transglutaminazı olan faktör XIIIa tarafından çapraz bağlanma ile stabilize edilir.

Pıhtı lizisi ve damar tamiri kusursuz hemostatik plağın oluşmasından hemen sonra başlar. fibrinolitik sistemin üç potansiyel aktivatörü vardır; Hageman faktör parçaları, üriner plazminojen faktörleri (üPA) veya ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA). Esas fizyolojik aktivatörler tPA ve üPA olup endotel hücrelerinden diffüz olarak salınır ve fibrin pıhtısı içinde yer alan plazminojeni plazmine çevirir. Plazmin fibrin polimerlerini monosit-makrofaj sistemi tarafından temizlenebilecek şekilde küçük parçalara ayırır (13).

2.3.1. Trombosit Fonksiyon Testleri

Trombosit fonksiyon bozukluklarını değerlendirme ilk olarak hastanın hikayesi ve fizik muayenesi ile başlar.

Trombosit Sayısı

Normal trombosit sayısı 150.000–400.000 μL 'dir.(13, 14). Trombosit sayısı 100.000 μL 'nin üzerinde olduğu zaman hastalar genellikle asemptomatiktir ve kanama zamanı normaldir, 50.000-100.000 μL arasında kanama zamanında hafif bir uzama gözlenir ve kanama sadece ciddi travmalarla oluşur, 50.000 μL nin altındaki değerlerde ise hastalar kolay kanama eğiliminde olurlar. Şayet trombosit sayısı 20.000 μL altında ise hastalarda spontan kanama sıklığı intrakranial ve diğer iç organ kanamaları görülebilir (13).

Kanama zamanı

Yüzeyel küçük bir cilt insizyonu ile gerçekleştirilir ve yaralanma yerinden kanın akış zamanına bakılır. Dikkatli standartizasyon ile kanama zamanı trombosit fonksiyonu için güvenilir bir testtir. Kanama zamanı 10 dk'dan büyük olan her hasta kanama yönünden artmış riske sahiptir ancak risk kanama zamanı 15-20 dk'dan büyük olana kadar büyümez (13). Defektif damar duvarları, düşük fibrinojen veya vWF, şiddetli anemi sebebiyle değişkenlik gösterebilir (15).

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)

Koagülasyon sisteminin intrinsik kolunu tarar ve faktör XII, HMWK, PK, faktör XI, faktör IX ve faktör XIII'ün yeterliliğini test eder (13). Normalde 25-40 saniyedir. Aynı zamanda heparin tedavisinin takibinde de kullanılır (15).

Protrombin Zamanı (PT)

Plazmaya küçük miktarda tromboplastin ekstresi ilave edildiği zaman pıhtılaşmanın meydana gelmesi için geçen zamanın saniye olarak ifadesidir. Ekstrinsik ve doku faktörü ilişkili yol ile ilgili anormalliklerin tespitinde kullanılır (13). Normalde

12-20 sn'dir. Kumadin grubu antikoagülanlarla yapılan tedavinin izlenmesinde de yararlıdır (15).

International Normalized Ratio (INR)

Warfarin tedavisini izlemek için PT zamanı INR şeklinde rapor edilmektedir. INR warfarine spesifik tromboplastinin hassaslığına bağlı olarak, international sensitivity index olarak isimlendirilir. Normal değeri “1”dir (15).

Trombosit Agregasyon Testleri

Flow Sitometre: Tek başına hücrelerin büyüklük, granülarite, hücre membranı üzerinde reseptörlerin ifade edilmesi ve intrasellüler elektrolit konsantrasyonları hakkında hücre özelliklerinin değerlendirilmesine izin veren sensitif bir tekniktir. Flow sitometre, uyarılmamış trombositleri ve trombosit agonistleri ile indüklenen trombosit aktivitesini araştırmada kullanılabilir(16).

Bifazik Cevaplı Trombosit Agregasyon Testleri: Agrometrik ölçümün esası, spektrofotometrik olarak emilimdeki azalmaya dayanır. Primer agregasyon agonistlerle stimülasyonun direkt sonucudur. Oysa sekonder agregasyon esas olarak trombositlerden salınan TxA₂'ye cevaptır (16).

Trombosit fonksiyonunun ölçütleri: Standart bir zamandan sonra agregasyon trasesinin maksimal yüksekliği, trombosit agregasyonunun standardize miktarını indüklemek için gereken agonistin eşik konsantrasyonu ve agregasyon testinin eğimidir. Yaygın olarak kullanılan preagregatuar maddelere ADP, trombin, epinefrin, kollajen, trombosit aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit (AA), aspirin dahildir. ADP ve epinefrin zayıf agregatuar agonistler iken, trombin ve trombin reseptör aktive edici peptit (TRAP) güçlü agonistlerdir (16).

Salınma Reaksiyonu Testleri

Spesifik granül, trombosit faktör 4 (heparin nötralizan faktör) ve tromboglobülin (prostasiklin inhibitörü) içerir. Bunlar plazmada ölçülebilir ve invivo trombosit aktivasyonu ve salınmasının göstergeleridir. Adenin nükleotidler ve C14 serotonin (granül içerikleri) sadece invitro ölçülebilir (16).

Trombosit Fonksiyonunun Viskoelastik Ölçümü

Tromboelastografi ve Sonoclot analizi tam kan ya da pıhtı oluşumu esnasındaki rekalsifiye plazmanın viskoelastik özelliklerini ölçer. Tromboelastogramın maksimum amplitüdü kan pıhtısının mutlak gücünün bir ölçüsüdür ve kısmen trombosit sayısı ve fonksiyonuna bağlıdır. Sonoclot trasesinin zirve impedansı da trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu viskoelastik ölçütler sıklıkla rutin koagülasyon testleri ile koreledir (16).

2.4. Sepsiste Koagülasyon

Son yıllarda sepsis patofizyolojisinin aydınlatılmasında ki en önemli gelişmelerden biri de koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır (17). Olay, mikroorganizma veya toksinlerinin direkt olarak ya da TNF- α , IL-1 gibi sitokinlerin indirekt olarak endotel yüzeyini hasarlamasıyla başlar (18). Bu hasar neticesinde sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici etki gösterir. Etkilenen subendotelyal dokudan hasar neticesinde kollajenaz salınır. Oluşan doku faktörüne bağlı olarak Faktör VII aktive olur ve ekstresek koagülasyonu yolu tetiklenir. Ekstresek yolun aktivasyonu ile aktive olan olan F VI, F XI'i aktive ederek intrinsek yolu da aktive etmiş olur ve trombin yapımı artar. Trombin de F VIII ve F XI'i aktive eder. Böylece ekstresek yol koagülasyon kaskadını başlatır nihayetinde intrinsek yol da koagülasyon sürecine katılır (19). Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Fizyolojik olarak aşırı koagülasyon, antitrombin III (AT III), trombomodülin-Protein-C, Protein-S ve doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) gibi bazı doğal antikoagülanlar ile önlenir. Normal şartlarda endotel yüzey proteinleri, trombomodülin ve endotel protein C reseptörü (EPCR) protein C'yi ve etkilerini aktive eder. Sepsiste endotel hasarı neticesinde oluşan trombinin yanında trombomodülin ve

EPCR fonksiyonu yetersiz hale gelir ve böylece antikoagülan sistem de bozulur. Yani koagülasyonun aktivasyonu yanında fibrinoliz sistemide inhibe olur. Çünkü plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI) gibi iki fibrinoliz inhibitörünün de seviyesi artar. Sepsisli hastalarda hem tüketim artması, hem de yapımdaki azalmadan dolayı Protein C ve AT III seviyesi düşer. Böylece prokoagülan ve antikoagülan denge bozulur, prokoagülan aktivite hakim olur (19). Bahsedilen olaylar sonucunda fibrin yapımında bir artış olurken ve yıkımında da bir azalma gerçekleşmektedir. Böylece küçük damarlarda fibrin tıkaçları oluşur. Doku perfüzyonu bozulur ve organ yetersizlikleri gelişir.

Antikoagülasyona olan etkisinin yanında aktive protein C (APC)'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. Bahsedilen doğal antikoagülanlar içinde protein C önemlidir. Endotel membran glikoproteini olan trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması ile aktive olur. Aktive protein C (APC) oluştuktan sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptörü (EPCR)'nden ayrılır. Sonucunda faktör Va ve VIIa inaktif olurken koagülasyon kaskadı da bloke olur. APC, LPS' e makrofajların cevabını azaltarak, TNF- α ve IL-1 vb. sitokinlerin salınmasını da azaltır. APC aynı zamanda, sitokin yapımında çok önemli olan nükleer faktör κ B (NF- κ B)' nin nükleusa göçünü engelleyerek inflamasyonu da azaltır. Sepsiste Protein C seviyesi düşer, dolayısıyla enflamatuvar kontrol bozulur. Bu yüzden ağır sepsis ve septik şokta APC önerilmektedir.(10, 17, 20, 21).

2.5. Sepsiste Klinik ve Tanı

Sepsisin klinik belirtileri çok değişken olup, kimi kez tanınması zor olabilir. Klasik olarak bilinen sepsis, mental statü değişikliği, ateş, taşipne, taşikardi ve kötü cilt perfüzyonu bulgularıyla kendini gösterir. Buna karşın bazı durumlarda prezentasyonu subakut olabilir. Bu durumda taşipne, taşikardi ve nedeni izah edilemeyen organ disfonksiyonları ile kendini gösterir. Diğer bulgular, hemodinamik stabilitenin temin edilmesi için sıvı ihtiyacı, oligüri, açıklanamayan hipotansiyon, şuur bulanıklığı, yeni başlayan aritmiler, enteral intolerans, hiperglisemi, insulin rezistansı, uzamış INR ve trombositopeni ile karakterize koagülasyon bozuklukları, gecikmiş kapiller dolum, azalan idrar akımı, hipotansiyon, asidoz ve hiperlaktatemi, ağır sepsis ve septik şok hastalarında doku hipoperfüzyon belirtileri olarak görülür (11).

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan süratle infeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedavi hemen başlanmalıdır. Sepsiste, başlangıçta kesin tanı koyduracak bulgular genellikle mevcut değildir. Sistemik inflamatuvar yanıtın geliştiğini gösteren ilk ipuçları hastanın vital bulgularındaki değişiklikler ve infeksiyonun varlığıdır. Vücut ısısı değişiklikleri klinisyeni muhtemel bir infeksiyon için uyarmalıdır. SIRS yanıtının bir sonucu olarak salınan TNF- α ve IL-1 aracılığı ile ateş meydana gelir. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi hipotermi de görülür. Sepsise bağlı hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Ateş görülmeden de sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (22, 23).

2012 yılında yayınlanan ağır sepsis ve septik şok yönetimi guideline'ına göre klinik ve laboratuvar bulgular (10).

1.Genel Değişiklikler

Ateş ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$)

Kalp hızı $> 90/\text{min}^{-1}$ veya yaşa göre 2SD (Standart Deviasyon) üzeri değişiklik

Takipne

Mental durum değişikliği

Belirgin ödem veya pozitif sıvı açığı (24 saatte $> 20 \text{ mL/kg}$)

Diabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$ veya 7.7 mmol/L)

2. İnflamatuvar Değişiklikler

Beyaz küre sayısı $> 12,000 \mu\text{L}^{-1}$

Beyaz küre sayısı $< 4000 \mu\text{L}^{-1}$

Normal beyaz küre sayısı ile $> \% 10$ immatür form birlikteliği

Plazma C-reaktif protein normal değerinin 2 SD üzerinde artması

Plazma prokalsitonin normal değerinin 2 SD üzerinde artması

3. Hemodinamik Değişiklikler

Arteriel hipotansiyon (sistolik basınç < 90 mm Hg, ortalama arteriel basınç < 70 mm Hg veya sistolik basınçta 40 mm Hg azalma)

4. Organ Disfonksiyon Değişiklikleri

Arteriel hipoksemi (Parsiyel Oksijen Basıncı/Fraksiyone Oksijen Basıncı $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) < 300$)

Akut oligüri (en az 2 saat yeterli sıvı tedavisine rağmen üriner output < 0.5 mL/kg/saat)

Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL veya $44.2 \mu\text{mol/L}$

Koagülasyon anomalileri (INR > 1.5 veya aPTT > 60 s)

İleus

Trombosit sayısı $< 100,000 \mu\text{L}^{-1}$)

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya $70 \mu\text{mol/L}$)

5. Doku Perfüzyon Değişiklikleri

Laktat > 1 mmol/L

Sepsiste tanı hadiseyi yaratan nedeni ortaya koymak ve gelişen fizyolojik bozuklukları değerlendirmektir (11). Sepsis tanısında antimikrobiyal tedavi başlamadan önce belirgin bir gecikme olmadan (en az 45 dk) önce kültürler alınmalıdır. Kültür için en az 2 kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü için alınacak kanın biri periferik ven bir diğeri tercihen santral venöz kateterden alınmalıdır ve aerobik ve anaerobik kültürleri çalışılmalıdır. Şayet santral venöz kateter mevcut değil ise kan kültürleri vücudun farklı iki veninden aynı zamanlarda alınmalıdır. Kan kültürleri için alınan numuneler en az 10ml ve üzerinde olmalıdır. Vücudun farklı yerleri için enfeksiyon odakları

düşünülyorsa diğler vücut sıvıları (idrar, BOS, repiratuvar sekresyonlar vb.) veya apse odaklarından numune alınıp kültür çalışılmalıdır (10).

Sepsis tanısı konulabilmesi için kesin laboratuvar çalışmaları bulunmamakla birlikte sepsis tanısı koyabilmede yardımcı olabilmesi yönünde prokalsitonin ve C-reaktif protein değerlerinin ölçümü faydalı olabilmektedir. CRP, büyük miktarda karaciğerde sentezlenir, özellikle IL-6, IL-1B ve TNF- α uyarısıyla yapılır, çoğunlukla bakteri eradikasyonunda çok önemli işlev gören bir akut faz proteindir. Geç dönemde gerçekleşen artışı nedeniyle sepsis gibi çok dinamik bir süreçte faydalı olmayacağı, sepsis dışı bir çok nedende yükselebilmesi (travma, yanık, cerrahi, enfarktüs, vb) nedeniyle özellikle Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında çok faydalı bir sepsis tanı testi olarak kullanılamayacağı sonucuna ulaşılmıştır (24). Prokalsitonin, 1989'da bulunmuş ve 1993 de sepsisle ilişkisi belirlenmiştir (25). Kalsitoninin prekürsör proteindir ve kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. İnsan serumunda normal değerleri 0.1-0.5 ng/ml gibi düşük değerlerde olasına rağmen daha çok bakteriyel olmak üzere tüm enfeksiyonlarda inflmatuar reaksiyon için kemotaktik faktör görevi görmesi sebebi ile miktarında yükselme olmaktadır (1). Parafoliküler C hücrelerine ek olarak bakteriyel lipopolisakkarid uyarısı ile mononükleer hücrelerden ve TNF-alfa, IL-6 uyarısı ile karaciğer hücrelerinden sentezlendiği sanılmaktadır. Uyarıdan 3-4 saat sonra artış başlar ve pik değere yaklaşık 6 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 25-30 saattir. Böbrek yetmezliğinde bu süre %30 kadar uzamaktadır. Ruiz Rodgiez ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, prokalsitonin değerlerindeki değişikliklerin sepsis ve septik şok vakalarında dramatik düzeyde yükseldiklerini göstermişler (26). Sprung ve arkadaşlarının Avrupada bulunan 24 ülkedeki 198 yoğun bakım ünitesinde ki 3000 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucu prokalsitoninin düzeylerinin sepsis, septik şok ve yüksek mortalite düzeyleri ile doğru orantılı olduğu göstermişler (27).

Sonuç olarak sepsis tanısı için spesifik, standartize edilmiş bir tanı metodu bulunmamaktadır. Sepsisin tek başına münferit bir hastalık olmasından ziyade birçok kliniği bir arada bulundurması sepsis için tek ve mükemmel bir tanı testini de imkansız kılmaktadır.

2.5.1. Kardiyovasküler Disfonksiyon

Sepsiste kardiyovasküler anormallikler hem periferik damarları hem de kalbi ilgilendirir. Kapiller permeabilite artışları ve periferik vazodilatasyon hipvolemiye neden olur. Küçük damarlardaki vazodilatasyon, endotelial hücrelerden NO salınımının artması ve vasküler düz kas hücrelerinde K^+ -Atp Kanallarının açılması sonucunda oluşur. NO üretimi, aminoasid arjinin NO Sentaz (NOS) enzimi ile sitriline değişimi sırasında olur. Bu enzimin indüklenebilir formu iNOS, endotoksin, TNF-a ve IL-1, vasküler düz kas hücrelerinde ve monositlerde “up regülasyon” olur ve aşırı NO sentezine neden olur. Endotel mononükleer hücrelerde üretilen NO düz kastaki guanil siklazı stimuli ederek düz kas relaksasyonuna neden olur. İntrasellüler asidoz ve azalmış ATP depoları K kanallarının açılmasından dolayısıyla membran hiperpolarizasyonu ve kas gevşemesine neden olur.

Hipovolemisi sıvı infüzyonları ile düzeltildikten sonra görülen kardiyak sorunlar doku hipoksisine neden olur. Azalan vasküler rezistans mikrovasküler şantlara neden olur, buda oksijenlenmiş kan kanın kapillere uğramadan venöz tarafa geçişine neden olur. Mikrovasküler alan buna ek olarak deformasyon kapasitesi azalmış eritrositler ve artan intravasküler koagülasyon nedeni ile oluşan platelet trombüsleri ile tıkanır. Sepsiste oluşan doku ödemi, eritrosit ve doku hücresi arasında ki mesafenin artışına ve sonuçta oksijen difüzyon gradientinin azalmasına neden olurken, azalan vasküler rezistans ise mikrovasküler alan da akımın hızlanmasına neden olur.

Tüm bunların net etkisi oksijenin eritrositten dokuya geçişi azalır, venöz dolaşıma geçen kanın oksijen saturasyonu normal değer olan %70’ in üzerine çıkar (11).

2.5.2. Akciğer Disfonksiyonu

Endotelial hasar, kapiller hiperpermeabilite, interstisyel ödem ve nötrofillerin akciğerde akümüasyonu sepsiste akciğer disfonksiyonuna neden olurlar. Klinik tablo orta derecede bir ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinden akut akciğer hasarına kadar gidebilir (10). Akut akciğer hasarına neden olabilecek ajanlar içinde endotoksinler, thrombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi ajanlar sayılabilir. Akut fazda alveolar boşluk proteinöz sıvı ile

doldurmaktadır. Nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumuna, tip II pnömositlerde proliferasyon ile hem endotelial hem de epitel hücre harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. İntrapulmoner şant artışı neticesinde hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelmekte ve sonuçta akciğer kompliyansı azalmaktadır (28).

2.5.3. Karaciğer Disfonksiyonu

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıcına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak, barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır (29).

Hipotansiyon sonrası sıvı resusitasyonunu takiben yükselen transaminaz seviyeleri hepatic iskemiye yansır. Sepsiste hepatik disfonksiyona bağlı diğer bulguları hiperbilirubinemi ve koagülopatidir. Hepatik akut faz cevabının aktivasyonu C-reaktif protein ve α -1 antitripsin gibi akut faz reaktanlarının sentez artışına neden olurken albumin sentezini azalır (11).

2.5.4. Gastrointestinal Disfonksiyon

Sepsiste gastrointestinal system disfonksiyonuna ait klinik bulgular ileus, mukozal ülserasyonlar ve hemoraji olarak görülebilir. Artmış intestinal permeabilite endotoksin absorpsiyonuna ve barsak lümeninden canlı bakteri translokasyonuna sebep olabilir. İleus, azalan safra akımı, luminal besinlerin azalması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması normal anaerobik kullanılması patojenlerin floraya hakim olmasını sağlar. Gerek aspirasyon gerekse translokasyon bu patojenlerle ortaya çıkan infeksiyonların patogeneze yol açar (11).

2.5.5. Renal Disfonksiyon

Renal disfonksiyon spektrumu orta derecede geriye dönebilen oligüriden renal replasman tedavisi gerektiren oturmuş akut böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Sepsis sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği ile birlikte (30). Sistemik hipotansiyon sepsiste böbrek hasarı için en çok suçlanan sebeplerin başındadır. Yeterli sıvı resusitasyonu renal disfonksiyona neden olabilecek erken iskemiye minimize edebilir. Geç böbrek yetersizliğinin mekanizması ise çok net olmamakla birlikte, azalmış böbrek perfüzyonu, intrarenal kan akım maldistribüsyonu ve nefrotoksinlerin etkisi burada rol alabilmektedir (11).

2.5.6. Sepsiste Sinir Sistemi

Şuur düzeyindeki değişiklikler sepsisin erken bulgularından biridir ve bu belirtiler kalıcı santral sinir sistemi fonksiyon depresyonuna kadar ilerleyebilir. Nedenleri multifaktöryel olmakla birlikte, medikasyonların etkileri, beyin ödeme nedeniyle olabilecek permeabilite artışı ve serebral nörotransmitterlerin salınımında ve üretiminde meydana gelen değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Periferik sinir sistem disfonksiyonu, periferik sensorimotor polinöropati ile kendini gösterebilir (11).

2.5.7. Metabolik Disfonksiyon

Sepsisteki metabolik değişiklikler hipermetabolizma, artmış enerji harcaması ve insulin rezistansıdır. Hipermetabolizma, artmış karaciğer glikolizi, glikoneogenez ve aminoasit alımı ile karakterizedir. Artmış glikoliz ve glikoneogenez hiperglisemi ve hiperlaktatemiye neden olur. Artmış olan glukoneogenez, artmış lipolizden oluşan gliserol, kas proteolizinde açığa çıkan aminoasitler ve kas glikolizinden açığa çıkan laktat ve piruvatla daha da şiddetlenir (11).

2.5.8. Organ Disfonksiyonunun Diğer Bulguları

Sepsiste, insulin direncine bağlı hiperglisemi, okült adrenal yetersizlik ve hasta ötroid sendrom gibi tipik endokrin disfonksiyonlar eşlik eder (11).

2.6. Tromboelastografi ve Rotasyonel Tromboelastometri

Tromboelastografi (TEG) ve Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM), pıhtılaşma kaskadının farklı kısımlarını değerlendirmek için kullanılan kan viskozitesi izleme yöntemleridir. Her iki yöntemde, koagülasyon kaskadı ve trombositler arasındaki ilişkiyi belirleyerek, hemostatik fonksiyonların değerlendirilmesine fırsat tanır. Bu yöntemler ile hiperkoagülasyon yanında hipokoagülasyon hakkında da bilgi edinilebilir (31). Her iki yöntemde test materyali olarak tam kanı kullanır, koagülasyonu bütünüyle değerlendirir, birden çok verinin elde edilebilme özelliği ile de koagülasyonu bütünüyle inceler.

TEG, konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur. 1948 yılında Hartert tarafından geliştirilmiştir (32). Tam kandaki pıhtı geriliminin visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Grafikten birçok değişken tanımlanabilir ve sayısal değer olarak ölçülebilir. Standart testlere göre daha spesifik fakat daha az standartizedir (33).

TEG cihazında birbirine benzer iki kanal bulunur, bu sayede iki kan örneği beraber çalışılabilir. Her kanal, bir taban üzerinde oturtulan tek kullanımlık silindirik bir plastik boru içerir. Bir pipet vasıtasıyla buraya 360 µL kan doldurulur. Tabanda kan örneğinin 37°C' ye ısıtılmasını ve bu sıcaklıkta korunmasını sağlayan ısıtılmış bir bölme vardır. Plastik bir kılıf ile etrafı çevrilmiş tek kullanımlık olan piston, bir tel aracılığıyla kan örneğine sarkıtılır. Plastik borunun yerleştirildiği taban 9 sn aralıklarla saat yönünde ve saatin ters yönünde olmak üzere 4°-45° açılarla döner. Her dönüşten sonra 1 sn'lik dinlenme arası bırakır. Plastik borunun salınma hareketi kan pıhtılaşmaya başlamadan önce pistona iletilmez. Koagülasyon başlaması ile kanın viskozitesinde gerçekleşen artış ve plastik borunun dönüşü giderek artan oranlarda pistona iletilir. Pistonun torku sarkıtılan tele iletilir. Bu sinyaller kuvvetlendirilir ve bilgisayar ekranına iletilir. Bu şekilde, TEG paterni gelişiminin gerçek zamanlı değerlendirilmesi yapılabilir (34).

TEG Ölçüm Parametreleri

R (Reaksiyon Zamanı); Testin başlangıcından 2 mm’lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır.

K (Koagülasyon Zamanı); R'den 20 mm’lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. Pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder.

α (alpha) açısı; Eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı açıdır. K gibi pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. Trombosit fonksiyonları güçlü ise açı küçülür. Alfa açısı, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinopenide ve trombosit fonksiyon bozukluğunda artar.

MA (Maksimum Amplitüd); Eğrinin ulaştığı maksimum amplitüttür. Pıhtının maksimum gücünü gösterir ve esas olarak trombosit ve fibrinogenin fonksiyonudur.

MA60; MA’ dan 60 dakika sonra amplitüd değeridir. MA değerindeki azalma oranını ölçer ve pıhtının dayanıklılığını gösterir.

ROTEM hassas bir cihazdır ve kullanımı için eğitim ve titizlik gereklidir. Cihazda benzer özellikte 4 kanal bulunmaktadır. Bu sayede 4 adet kan örneği eş zamanlı çalışılabilir. Bir pipet aracılığı ile “cup” içine çalışılan parametreye göre cihaz ekranındaki komutlarla anlatılan reaktifler ve 360 μ L kan otomatik pipetlerler aracılığıyla doldurulur. Pin denilen plastik aparatların yerleştirildiği ölçüm çubukları sırayla saat yönünde ve saatin ters yönünde aksiyel hatta (+/-4.75°) döner. Her dönüşten sonra 1 sn'lik süre ile dinlenme arası vardır. Bu sinyaller güçlendirilerek bir bilgisayar ekranına iletilir. Bu şekilde, ROTEM paterni gelişiminin gerçek zamanlı değerlendirilmesi yapılabilir. Eğrinin simetrik doğası kap ve pistonun salınarak dönmesinden kaynaklanmaktadır. ROTEM verileri, zaman horizontal ekseninde olmak üzere zaman-büyükölçüm şeklinde gösterilir (Şekil 2).

ROTEM Ölçüm Parametreleri

CT (Pıhtılaşma Zamanı); Ölçümün başlamasından pıhtılaşmanın başlamasına kadar geçen süre

CFT (Pıhtı Oluşum Zamanı); Pıhtılaşmanın başlamasından pıhtı sertliğinin 20mm olacak düzeye gelene kadar geçen süre

MCF (Maksimum Pıhtı Sertliği); 20 mm'lik pıhtı genişliğinden maksimum pıhtı genişliğine ulaşana kadar geçen süre

ML (Maksimum Lizis); Maksimum pıhtı genişliğinden pıhtının %15'inin lizisi için geçen süre

A (Alpha) açısı; Eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı açıdır. Trombosit fonksiyonları güçlü ise açı küçülür. Alfa açısı, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinogenemide ve trombosit fonksiyon bozukluğunda artar.

TEG ve ROTEM in başlıca avantajları; yatak başında ölçüm yapabilmesi, platelet fonksiyonları, koagülasyon proteazları ile inhibitörleri ve fibrinolitik sistem hakkında topyekûn bilgi verebilmesi ve kısa bir sürede bu verileri paylaşabilmesidir. TEG ve ROTEM pıhtılaşma sistemindeki sorunlu aşamalar için uygun kan ürünü terapisi imkanı sağlayabilmektedir (32).



Şekil 1: Tromboelastografi (TEG) Cihazı (solda) ve Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM) Cihazı(sağda)

ROTEM, bir tam kan pıhtılaşma testidir. TEG tarafından belirlenen parametrelerden her biri tüm koagülasyon sisteminin çeşitli öğelerinin katılımını içerir. Fonksiyonel bir trombosit eksikliği; trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu veya her ikisinin de sonucu olabilir. Trombosit sayımı ve fibrinojen seviyesi, izlenen ROTEM paterni ile trombosit ve fibrinojenlerin ilişkisinin belirlenmesinde yararlı olabilir.

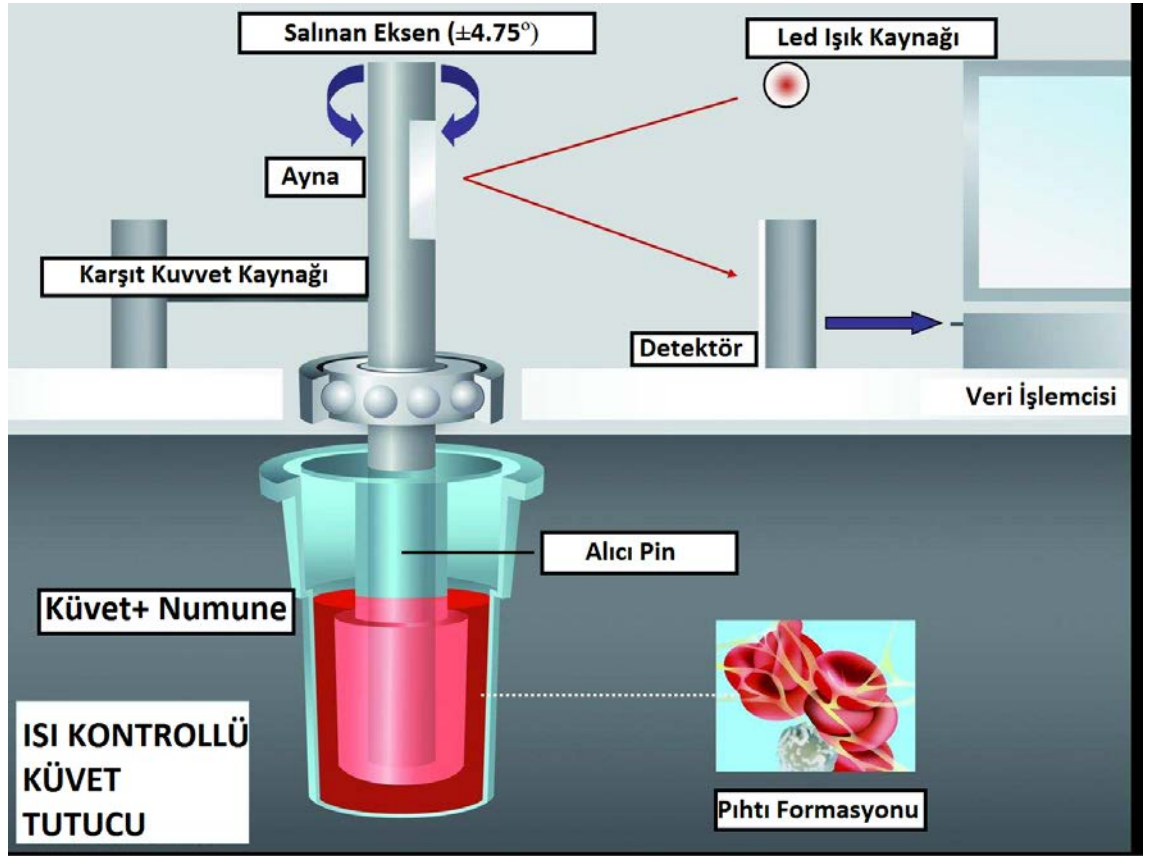
Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM) ile çalışılan cytochalasin D-modified thromboelastometry (FIBTEM®), intrinsic activation of thromboelastometry (INTEM®), extrinsic activation of thromboelastometry (EXTEM®) ölçümlerinde kullanılan reaktiflerden FIBTEM reaktifi içinde 20 µl CaCL₂ 0.2 mol/l, doku faktörü ve trombosit inhibisyonu için 20 µL sitokalsin, INTEM reaktifi içinde 20 µl CaCL₂ 0.2 mol/l, 20 µl tromboplastin-phospholipid, EXTEM reaktifi içinde 20 µl CaCL₂ 0.2 mol/l, 20 µl doku faktörü içermektedir. Heparin kullanılan durumlarda INTEM reaktifi içerisine katılan heparinaz yardımı ile muhtemel heparine bağlı sonuç farklılıkları engellenmiş olunur (35).

Tromboelastogram, tromboelastografi ve TEG terimleri literatürde genellikle bu tekniğin tanımlanmasında ilk kullanılan terimlerdir. Tromboelastogramın klinik uygulamalardaki ilk kullanım alanı canlıdan canlıya ve kadavradan canlıya yapılan karaciğer nakillerinde hepatik fonksiyonun değerlendirilmesi içindir. Günümüzde karaciğer transplantasyonlarına ek olarak sepsis, dissemine intravascular coagulation (DIC), kalp damar cerrahisi operasyonları vb. rahatsızlıklarda tanı ve tedavi planlanmasında da kullanılmaktadır.

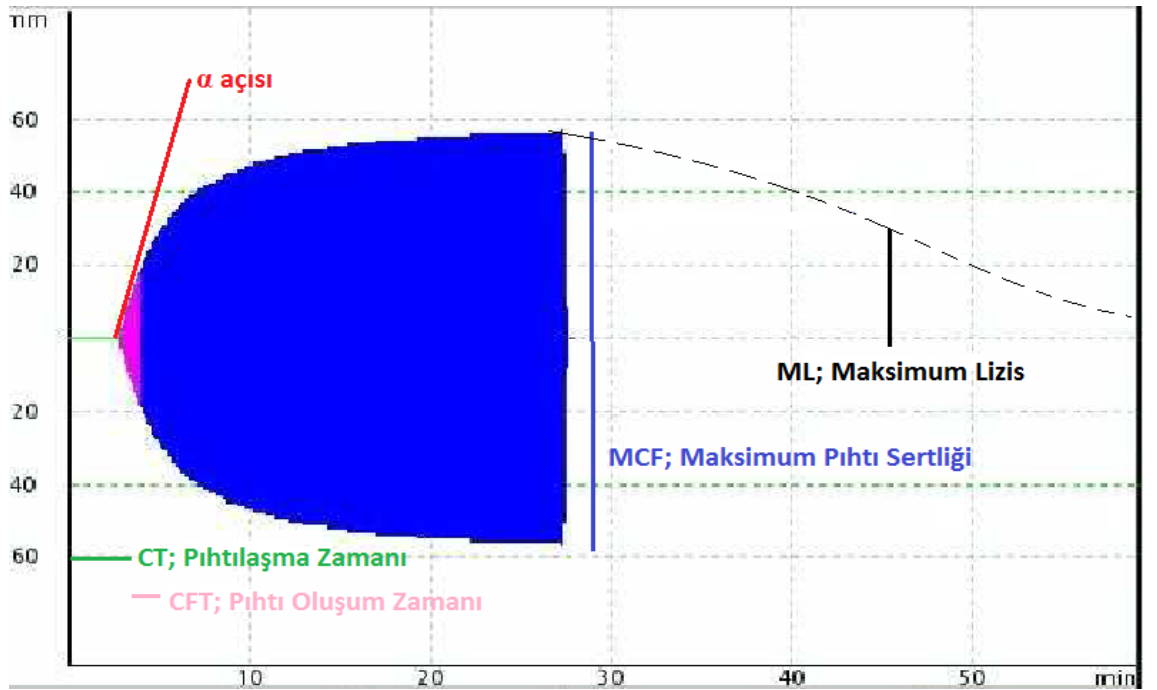
Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde PT, aPTT, trombin zamanı (TT) ve kanama zamanı gibi laboratuvar verileri pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi veremeyebilirler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG/ROTEM sisteminde kalitatif ve kantitatif değerler beraber ölçülebilmekte yani pıhtının kalitesi topyekun değerlendirilebilmektedir.

ROTEM cihazı ile kan örneğinin değerlendirilmesi, cihaz üzerindeki monitör vasıtası ile cihazın kendine has kanama profili takibi kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir. Numunenin cihaz tarafından çalışılmasına başlandıktan sonra

cihaz tarafından yeşil bir çizgi ile gösterilen ve CT parametresi olarak adlandırılan bölüm trombin formasyonunun oluşması, trombosit kümeleşmesi ve polimerizasyonunun başlaması sürecine kadar devam eder. Gross olarak trombosit kümelenmesinin başladığı, cihaz tarafından pembe renkle gösterilen ve huni şeklindeki ölçüm ağacının başlangıç bölümü olan ve CFT parametresi olarak adlandırılan bölüm fibrin polimerizasyonu ile trombosit kümelenmesinin arttığı ve faktör XIII ile stabilizasyonun arttırılıp 20mm genişliğinde trombosit kümelenmesinin oluşması sürecine kadar sürer. CFT parametresinin başlangıç noktasından eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı açı “ α ” olarak adlandırılır. Trombosit fonksiyonları güçlü ise açı küçülür zayıf ise artar. Trombosit tıkaçının ve eninin maksimum olacağı süreç cihaz tarafından mavi renkle gösterilir ve pembe renkle başlayan huni şeklinin devamı tarzındadır. Trombosit tıkaçının oluşmaya başladığı sürecin ilk 10 dk’sı sonundaki pıhtı genişliğinin değeri A10, ilk 20 dk sonundaki pıhtı genişliğinin değeri ise A20 ile adlandırılmıştır. Pıhtı genişliğinin gelebildiği en geniş uzunluk MCF olarak adlandırılır. Maksimum pıhtı genişliğine erişen pıhtı sertliğinin ardından başlayan fibrinolizin maksimum pıhtının %15 kadarına kadar ulaştığı süre ise ML olarak adlandırılır (Şekil 3, Şekil 4).



Şekil 2: Cup ve Pin Parçaları ve Cihazın Çalışma Şekli.



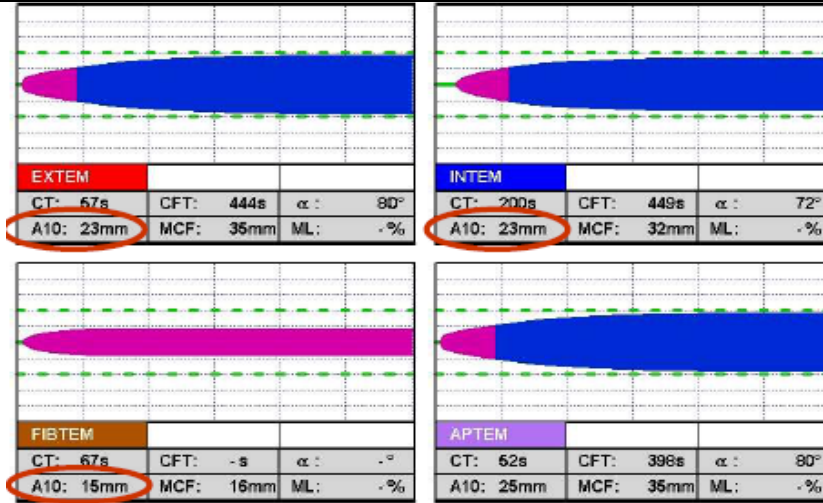
Şekil 3: ROTEM Ölçüm Parametreleri.



Normal Koagülasyon

EXTEM&INTEM; CT,
A10, A20 Normal

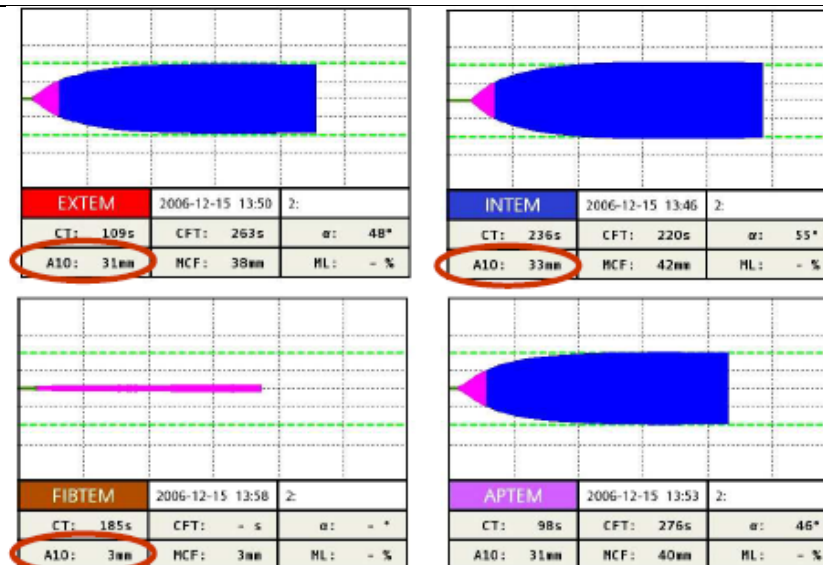
FIBTEM; CT, A10,
A20, MCF Normal



Trombositopeni Trombosit İnhibitör Kullanımı

EXTEM&INTEM;CT
Normal veya hafif
uzamış. A10, A20' de
azalma mevcut

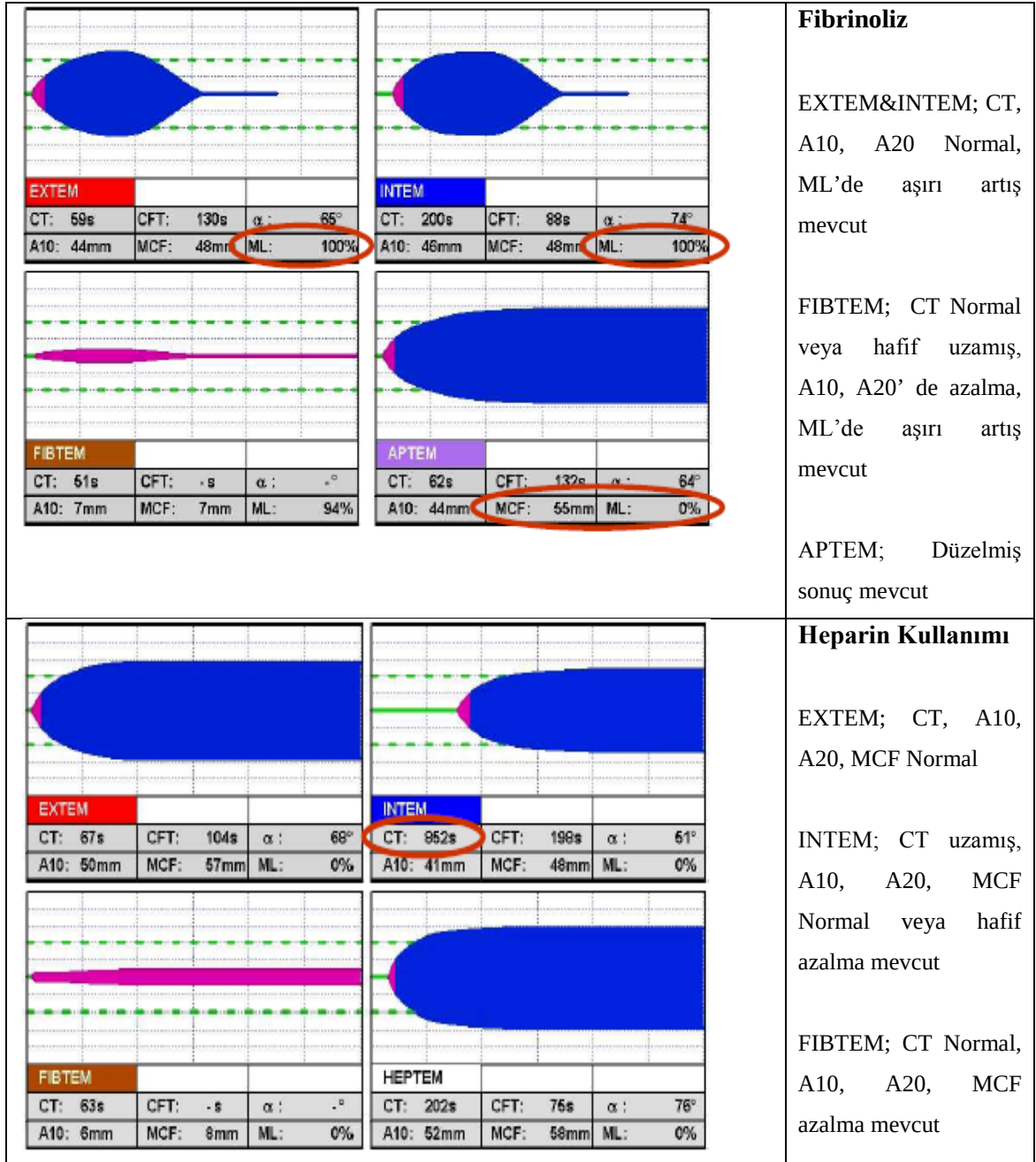
FIBTEM; CT, A10,
A20, MCF Normal
veya hafif uzamış.



Fibrinojen Eksikliği

EXTEM&INTEM; CT
Normal veya hafif
uzamış. A10, A20
normal veya hafif
azalma mevcut.

FIBTEM: CT Normal
veya hafif uzamış,
A10, A20'de azalma
mevcut.



Şekil 4: ROTEM Değerlendirme Çizelgesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız çalışma için “Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırma Merkezi Etik Kurul Başkanlığı”nın 06.06.2013 tarih ve 5 no’lu toplantısında alınan karar ile onay alındı. Araştırmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerine, Aralık 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında kabul edilen ve sepsis tanısı alan 50 hasta ile normal populasyon içerisinde koagülasyon profilinde bozukluk olmayan 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Sepsis grubuna dahil edilen hastalara veya hastaların yakınlarına ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllülere yapılacak çalışma anlatılarak bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup S (n=50; Sepsis), Yoğun Bakım Ünitelerinde Sepsis tanısı konmuş hastalardan oluşturuldu. Grup K (n=50; Kontrol), normal populasyon içerisinde kanama profilinde bozukluk olmayan sağlıklı gönüllülerden seçilerek oluşturuldu.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Kendilerinden veya yakınlarından onayı alınmış sepsis tanılı hastalar ve gönüllü olmayı kabul eden bireyler.
2. 18 yaş üstü ve 65 yaş altında olma.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Daha önceden bilinen kanama diyatezi bulunan hastalar.
2. Sepsis tanısı almadan önce pıhtılaşma kaskadını bozacağı bilinen ilaç veya herhangi bir besinden birini kullandığı bilinen hastalar.

Çalışmaya alınan sepsisli hastaların ve kontrol grubundaki gönüllülerin yaşı, cinsiyeti, sistolik kan basıncı (SAB), diastolik kan basıncı (DAB), ortalama arteriyel basınç değerlerini (OAB), kanama profilini bozacak ilaç alıp almadıkları, tedavide kan ve kan ürünü (TDP, trombosit, kolloid vb.) verilip verilmediği, kardiyotonik destek alıp almadığı gibi verilerle birlikte sepsisli hastalardan ek olarak sepsis tanısının konulduğu gün yatışının kaçınıcı gününde oldukları, ventilatör desteğinin kaçınıcı gününde oldukları, santral venöz basınç değerleri (SVB), parsiyal oksijen basıncı/fraksiyone oksijen basıncı (P_{aO_2}/F_{iO_2}) oranları ve APACHE II skorları alınarak kaydedildi.

Grup K ve Grup S'den kan örnekleri, sepsisli grupta sepsis tanısının konulduğu gün ve bir gün sonrası ilk seçenek radial arter olmak üzere arteriyal sistem üzerinden, kontrol grubundan ise 2 gün ard arda ilk seçenek antekübital bölge olmak üzere venöz sistem üzerinden tüm çalışılacak parametreler için 10 cc olarak alındı. Alınan kan numuneleri ile Hb (hemogloblin), Hct (hemotokrit), Plt (trombosit), PT (protrombin zamanı), aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), INR (uluslararası normalleştirme oranı), PCT (prokalsitonin), CRP (c-reaktif protein) ve ROTEM cihazında çalışmak üzere ilgili kan tüplerine konuldu. Alınan kanın pıhtılaşmaması için tüpler yavaşça 4-5 kez baş aşağı çevrildi. Bu kan örnekleri yarım saat içinde ilgili laboratuvar birimine gönderildi.

ROTEM (Pentapharm, Munich, Germany) cihazında çalışılacak sitratlı tüplere konulan kanlar alındıktan sonra cihaz çalıştırıldı. ROTEM tarafından ölçümün başlatılabileceği uyarısının ardından, “cup” ve “pin pro” olarak adlandırılan aparatları üretici firmanın tariflediği yerlere yerleştirilerek cihaz tamamen kullanıma hazır konuma getirildi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmak istenen parametreye uygun reaktif, otomatik pipet ile alınarak “cup” olarak adlandırılan hazneye boşaltıldı. Daha önceden hastalardan alınıp sitratlı tüplere konulan kan örneklerinden otomatik pipet yardımı ile alınan kan, reaktiflerin aktarıldığı “cup” denilen haznelere boşaltıldı. Tedavilerinde düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) bulunan hastalarda test sonuçlarının etkilenmemesi için INTEM parametrelerinde heparinaz kullanıldı. 20 sn içinde hazırlanmış test numuneleri gerekli yerlere yerleştirildikten sonra cihazın yaptığı ölçüm sonuçları kayıt edildi ve taşıyıcı bellek ile cihaz dışı bir belleğe yedeklendi. Çalışma sonrası tek kullanımlık olan “cup ve pin pro” parçaları ve kan numuneleri tıbbi atık kutusuna atıldı.

Sonuç olarak Tromboelastometri ile olguların kanama profilleri fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma, ayrıca hastalardaki tüm hemostatik dengesizlik, bir tam kanla kalitatif ve kantitatif olarak görüntülenmiş oldu. Tromboelastometri yöntemi ile ölçülen CT (Pıhtılaşma Zamanı) CFT (Pıhtı Oluşum Zamanı), α , MCF (Maksimum Pıhtı Sertliği), A10, A20 değerleri ile kanama profilini gösteren PT, aPTT, INR, trombosit sayısı sepsisli hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu populasyon ile karşılaştırıldı.

Tüm istatistik hesaplamalar, SPSS 17.0 (Statistical Program for Social Science) istatistik programı ile yapıldı. Verilerin dağılımında Shapiro-Wilk testi, verilerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Sign-Ranks Testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel incelemelerde “ $p<0.05$ ” olarak bulunduğunda sonuç anlamlı, “ $p<0.001$ ” olarak bulunduğunda ise sonuç ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Sepsis grubundaki hastaların %60'ının kadın, %40'ının erkek, kontrol grubundaki bireylerin ise %36'sının kadın, %64'ünün erkek olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Grup S (n=50)		Grup K (n=50)		P Değeri*
Cinsiyet					
Kadın	30	%60	28	%56	p>0.05
Erkek	20	%40	22	%44	

* p>0.05

Sepsis grubundaki hastaların yaş ortalaması 50.61±5.54, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ise 50.94±6.03 olarak belirlenmiş, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Yaş Ortalamaları Karşılaştırılması*

	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	P**
Yaş	50.61±5.54	50.94±6.03	p>0.05

*Tüm değerler ort±SD, **p>0.05

Tablo 3. Sepsis Grubundaki Hastaların Yatış Verileri*

	Grup S (n=50)
Sepsis Kliniğinin Tespit Edildiği Gün	3.14±3.76
Ventilatör Destek Günü	2.78±3.48
Apache II Skorları	22.66±6.70

*Tüm değerler ort±SD

Sepsis grubu içinde değerlendirilen hastaların yoğun bakımlarındaki takip süreleri içinde sepsis kliniğinin oluştuğu günler, ventilatör desteğinin kaçınıcı gününde oldukları ve APACHE II skorları kaydedildi (Tablo 3).

Tablo 4. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2.Gün Klinik Verilerinin Karşılaştırılması *

	Grup S (n=50)		P Değeri
	1.Gün	2.Gün	
SVB	4.52±4.16	4.34±3.99	p>0.05
PaO₂/FiO₂	178.19±65.83	178.68±67.27	p>0.05
SAB	104.24±17.48	98.32±16.89	p<0.001***
DAB	61.50±16.18	57.30±13.52	p<0.001***
OAB	76.37±14.63	72.93±14.44	p<0.05**

*Tüm değerler ort±SD, **Sepsisli hastalarda 1. ve 2. günler arasında p<0.05. *** Sepsisli hastalarda 1. ve 2. günlerde p<0.001, SVB; Santral venöz basınç, PaO₂/FiO₂;Parsiyal oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen basıncı oranı, SAB; Sistolik Kan Basıncı, DAB; Diyastolik Kan Basıncı; OAB; Ortalama Arteriyel Basınç

Sepsis Grubundaki hastaların 1. ve 2. gün klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir. Grup S’deki hastaların SVB, PaO₂/FiO₂ oranları, SAB, DAB ve OAB sepsis tanısının konulduğu gün ve bir gün sonrası olmak üzere iki gün ard arda en düşük ve en yüksek değerlerin ortalamaları alınarak kaydedildi. Grup S’de SVB değerleri incelendiğinde ilk gün ortalama 4.52±4.16 iken, ikinci gün 4.34±3.99 olarak ölçüldü, bu açıdan aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). PaO₂/FiO₂ oranları incelendiğinde ise, ilk gün 178.19±65.83, ikinci gün ise 178.68±67.27 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Grup S’de ortalama kan basınç (OAB) değerleri incelendiğinde, ilk gün 76.37±14.63 iken, ikinci gün 72.93±14.44 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). Aynı şekilde grup S’de sistolik kan basınç (SAB) değerleri incelendiğinde, ilk gün 104.24±17.48 iken ikinci gün 98.32±16.89 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). Grup S’de son olarak diyastolik kan basınçları (DAB) değerleri incelendiğinde, ilk gün ortalama 61.50±16.18 iken, ikinci gün 57.30±13.52 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001).

Tablo 5. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün Klinik Verilerin Karşılaştırılması*

	1.gün		2.gün		1.gün	2.gün
	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	P Değeri**	P Değeri**
SAB	104.24±17.48	117.00±5.76	98.32±16.89	117.00±5.76	p<0.001	p<0.001
DAB	61.50±16.18	68.80±3.49	57.30±13.52	68.80±3.49	p<0.001	p<0.001
OAB	76.37±14.63	84.83±3.65	72.93±14.44	84.83±3.65	p<0.001	p<0.001

*Tüm değerler ort±SD, **Grup S ve Grup K arasında p<0.001, SAB; Sistolik Kan Basıncı, DAB; Diyastolik Kan Basıncı; OAB; Ortalama Arteriyel Basıncı

Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. gün klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir. Grup S ve Grup K arasındaki ilk gün ve ikinci gün SAB ortalamaları incelendiğinde; ilk gün Grup S’de 104.24±17.48 iken Grup K’da 117.00±5.76 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). İkinci gün SAB ortalamaları incelendiğinde ise Grup S’de 98.32±16.89 iken Grup K’da 117.00±5.76 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). İlk gün DAB ortalamaları incelendiğinde Grup S’de 61.50±16.18 iken Grup K’da 68.80±3.49 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). İkinci gün DAB ortalamaları incelendiğinde ise Grup S’de 57.30±13.52 iken Grup K’da 68.80±3.49 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). İlk gün OAB ortalamaları incelendiğinde Grup S’de 76.37±14.63 iken Grup K’da 84.83±3.65 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). İkinci gün OAB ortalamaları incelendiğinde ise Grup S’de 72.93±14.44 iken Grup K’da 84.83±3.65 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı (p<0.001).

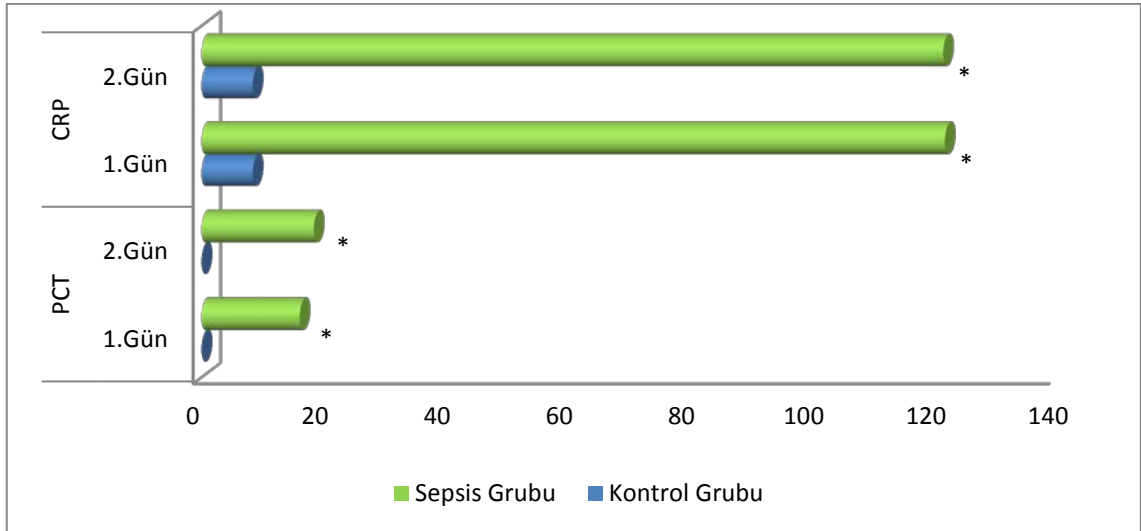
Tablo 6. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması*

	1.gün		2.gün		1.gün	2.gün
	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	P Değeri**	P Değeri**
Hb	10.84±2.14	15.48±1.02	10.81±2.14	15.48±1.02	p<0.001	p<0.001
Hct	32.88±6.65	45.87±3.29	32.63±6.80	45.87±3.29	p<0.001	p<0.001
Plt	207.06±111.01	327.30±33.66	192.76±101.37	327.30±33.66	p<0.001	p<0.001
WBC	14.84±11.60	7.82±0.60	17.41±16.34	7.82±0.60	p<0.001	p<0.001
PT	16.65±6.87	12.73±0.65	17.18±7.16	12.73±0.65	p<0.001	p<0.001
aPTT	37.78±16.02	29.48±0.98	38.18±16.55	29.48±0.98	p<0.001	p<0.001
INR	1.57±0.68	0.99±0.01	1.62±0.76	0.99±0.01	p<0.001	p<0.001
PCT	16.06±27.78	0.02±0.005	18.38±32.54	0.02±0.01	p<0.001	p<0.001
CRP	121.60±67.21	8.38±0.85	121.31±67.18	8.38±0.85	p<0.001	p<0.001

*Tüm değerler ort±SD, **Grup S ve Grup K arasında p<0.001, Hb; Hemoglobin, Hct; Hemotokrit, Plt; Trombosit, WBC; Lökosit, PT; Protrombin Zamanı, aPTT; aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, INR; Uluslararası Normalize Edilmiş Oran, PCT; Prokalsitonin, CRP; C-reaktif Protein

Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. gün laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. Grup S ve Grup K arasında ilk gün ve ikinci gün Hb değerleri incelendiğinde ilk gün Grup S'de 10.84 ± 2.14 iken Grup K'da 15.48 ± 1.02 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün Hb değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 10.81 ± 2.14 iken Grup K'da 15.48 ± 1.02 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Hct değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 32.88 ± 6.65 iken Grup K'da 45.87 ± 3.29 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün Hct değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 32.63 ± 6.80 iken Grup K'da 45.87 ± 3.29 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Plt değerleri incelendiğinde Grup S'de 207.06 ± 111.01 iken Grup K'da 327.30 ± 33.66 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün Plt değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 192.76 ± 101.37 iken Grup K'da 327.30 ± 33.66 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün WBC değerleri incelendiğinde Grup S'de 14.84 ± 11.60 iken Grup K'da 7.82 ± 0.60 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün WBC değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 17.41 ± 16.34 iken Grup K'da 7.82 ± 0.60 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün PT değerleri incelendiğinde Grup S'de 16.65 ± 6.87 iken Grup K'da 12.73 ± 0.65 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün PT değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 17.18 ± 7.16 iken Grup K'da 12.73 ± 0.65 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün aPTT değerleri incelendiğinde Grup S'de 37.78 ± 16.02 iken Grup K'da 29.48 ± 0.98 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün aPTT değerleri incelendiğinde ise Grup S'de 38.18 ± 16.55 iken Grup K'da 29.48 ± 0.98 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün INR değerleri incelendiğinde Grup S'de 1.57 ± 0.68 iken Grup K'da 0.99 ± 0.018 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün INR değerleri

incelendiğinde ise Grup S’de 1.62 ± 0.76 iken Grup K’da 0.99 ± 0.01 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün PCT değerleri incelendiğinde Grup S’de 16.06 ± 27.78 iken Grup K’da 0.02 ± 0.005 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün PCT değerleri incelendiğinde ise Grup S’de 18.38 ± 32.54 iken Grup K’da 0.02 ± 0.005 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün CRP değerleri incelendiğinde Grup S’de 121.60 ± 67.21 iken Grup K’da 8.38 ± 0.85 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün CRP değerleri incelendiğinde ise Grup S’de 121.31 ± 67.18 iken Grup K’da 8.38 ± 0.85 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde PCT ve CRP verilerinin karşılaştırılması Grafik 1’de gösterilmiştir.



*Grup S ile grup K arasında $p < 0.001$, PCT; Prokalsitonin, CRP; C-reaktif Protein

Grafik 1. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Günlerde PCT ve CRP Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması*

	Grup S (n=50)		P Değeri
	1.Gün	2.Gün	
Hgb	10.84±2.14	10.81±2.14	p>0.05
Hct	32.88±6.65	32.63±6.80	p>0.05
Plt	207.06±111.01	192.76±101.37	p>0.05
WBC	14.84±11.60	17.41±16.34	p>0.05
PT	16.65±6.87	17.18±7.16	p<0.05**
aPTT	37.78±16.02	38.18±16.55	p>0.05
INR	1.57±0.68	1.62±0.76	p<0.05**
PCT	16.06±27.78	18.38±32.54	p>0.05
CRP	121.60±67.21	121.31±67.18	p>0.05

*Tüm değerler ort±SD, **Sepsisli hastalarda 1. ve 2. günlerde P<0.05, Hb; Hemoglobin, Hct; Hemotokrit, Plt; Trombosit, WBC; Lökosit, PT; Protrombin Zamanı, aPTT; aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, INR; Uluslararası Normalize Edilmiş Oran, PCT; Prokalsitonin, CRP; C-reaktif Protein

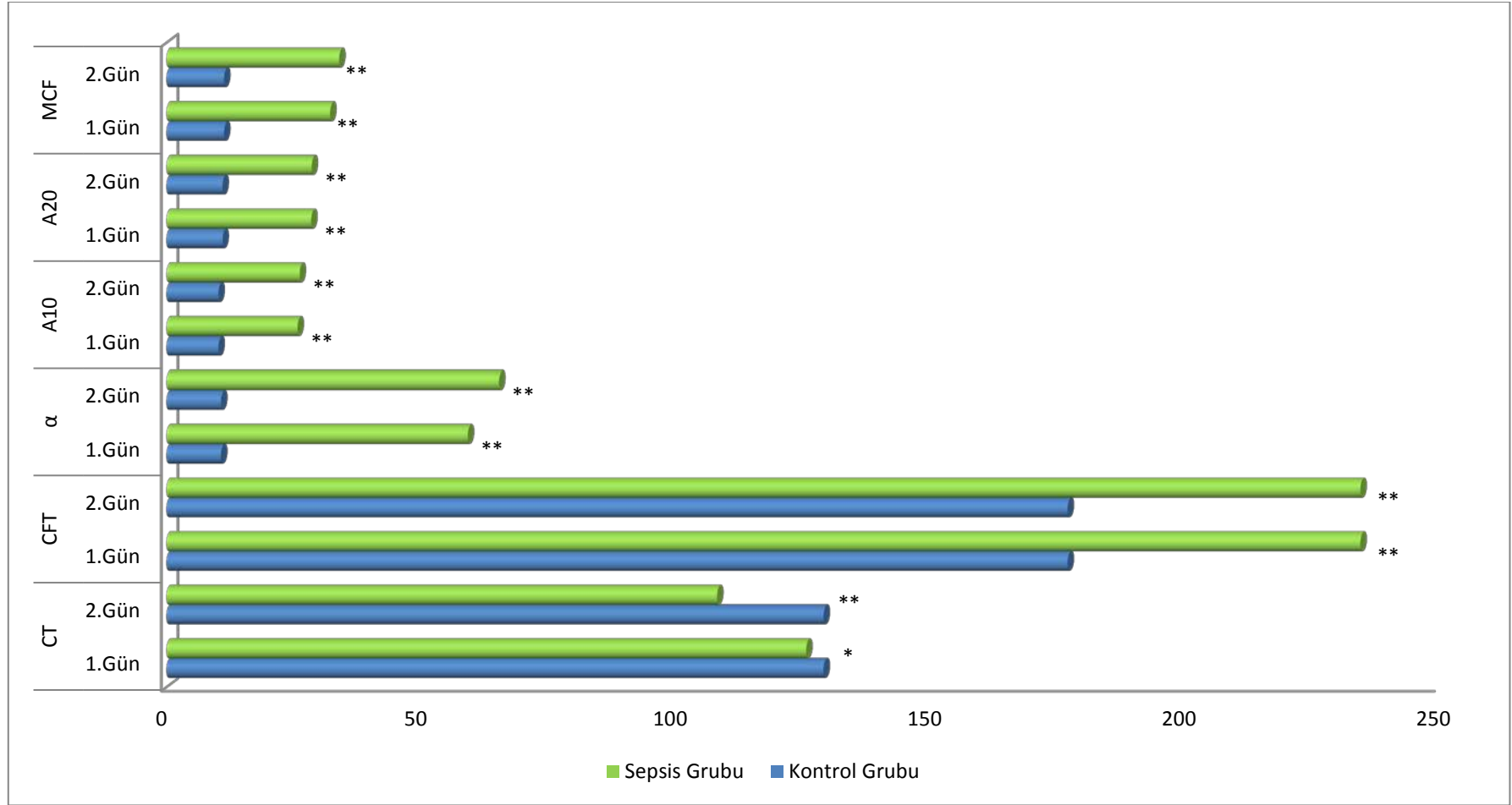
Sepsis grubundaki hastaların 1. ve 2. gün laboratuar verilerinin karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir. Grup S’de ilk gün ve ikinci gün Hb değerleri incelendiğinde ilk gün 10.84±2.14 iken ikinci gün 10.81±2.14 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Hct değerleri incelendiğinde ilk gün 32.88±6.65 iken ikinci gün 32.63±6.80 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Plt değerleri incelendiğinde ilk gün 207.06±111.01 iken ikinci gün 192.76±101.37 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). WBC değerleri incelendiğinde ilk gün 14.84±11.60 iken ikinci gün 17.41±16.34 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). PT değerleri incelendiğinde ise ilk gün 16.65±6.87 iken ikinci gün 17.18±7.16 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). aPTT değerleri incelendiğinde ilk gün 37.78±16.02 iken ikinci gün 38.18±16.55 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). INR değerleri incelendiğinde ise ilk gün 1.57±0.68 iken ikinci gün 1.62±0.76 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). PCT değerleri incelendiğinde ilk gün 16.06±27.78 iken ikinci gün 18.38±32.54 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05) Son olarak CRP değerleri incelendiğinde ilk gün 121.60±67.21 iken ikinci gün 121.31±67.18 olarak ölçüldü ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

Tablo 8. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması*

FIBTEM	1.gün		2.gün		1.gün	2.gün
	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	P Değeri	P Değeri***
CT	125.58±77.81	129.00±30.57	108.08±65.92	129.00±30.57	p<0.05**	p<0.001
CFT	234.38±260.92	176.90±226.91	234.38±260.92	176.90±226.91	p<0.001***	p<0.001
α	59.14±28.31	10.70±21.88	65.28±22.40	10.70±21.88	p<0.001***	p<0.001
A10	25.72±13.76	10.20±3.69	26.14±13.22	10.20±3.69	p<0.001***	p<0.001
A20	28.42±14.34	11.00±3.77	28.52±14.56	11.00±3.77	p<0.001***	p<0.001
MCF	32.14±16.32	11.30±4.11	33.90±19.05	11.30±4.11	p<0.001***	p<0.001

*Tüm değerler ort±SD, ** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde p<0.05, *** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde p<0.001, CT; Pıhtılaşma Zamanı, CFT; Trombosit Kümeleşme Zamanı, A10; İlk 10 dakikadaki pıhtı sertliği, A20; İlk 20 dakikadaki Pıhtı Sertliği, MCF;Maksimum Pıhtı Sertliği.

Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir. Grup S ve Grup K arasında ilk gün ve ikinci gün FIBTEM parametreleri tek tek incelendiğinde; İlk gün Grup S’de CT değeri 125.58 ± 77.81 iken Grup K’da 129.00 ± 30.57 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İkinci gün CT değeri incelendiğinde ise Grup S’de 108.08 ± 65.92 iken Grup K’da 129.00 ± 30.57 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S’de CFT değeri 234.38 ± 260.92 iken Grup K’da 176.90 ± 226.91 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün CFT değeri incelendiğinde ise Grup S’de 234.38 ± 260.92 iken Grup K’da 176.90 ± 226.91 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S’de α değeri 59.14 ± 28.31 iken Grup K’da 10.70 ± 21.88 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün α değeri incelendiğinde ise Grup S’de 65.28 ± 22.40 iken Grup K’da 10.70 ± 21.88 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S’de A10 değeri 25.72 ± 13.76 iken Grup K’da 10.20 ± 3.69 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A10 değeri incelendiğinde ise Grup S’de 26.14 ± 13.22 iken Grup K’da 10.20 ± 3.69 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$).). İlk gün Grup S’de A20 değeri 28.42 ± 14.34 iken Grup K’da 11.00 ± 3.77 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A20 değeri incelendiğinde ise Grup S’de 28.52 ± 14.56 iken Grup K’da 11.00 ± 3.77 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S’de MCF değeri 32.14 ± 16.32 iken Grup K’da 11.30 ± 4.11 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A20 değeri incelendiğinde ise Grup S’de 33.90 ± 19.05 iken Grup K’da 11.30 ± 4.11 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması Grafik 2’de gösterilmiştir.



*Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde $p < 0.05$, **Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde $p < 0.001$

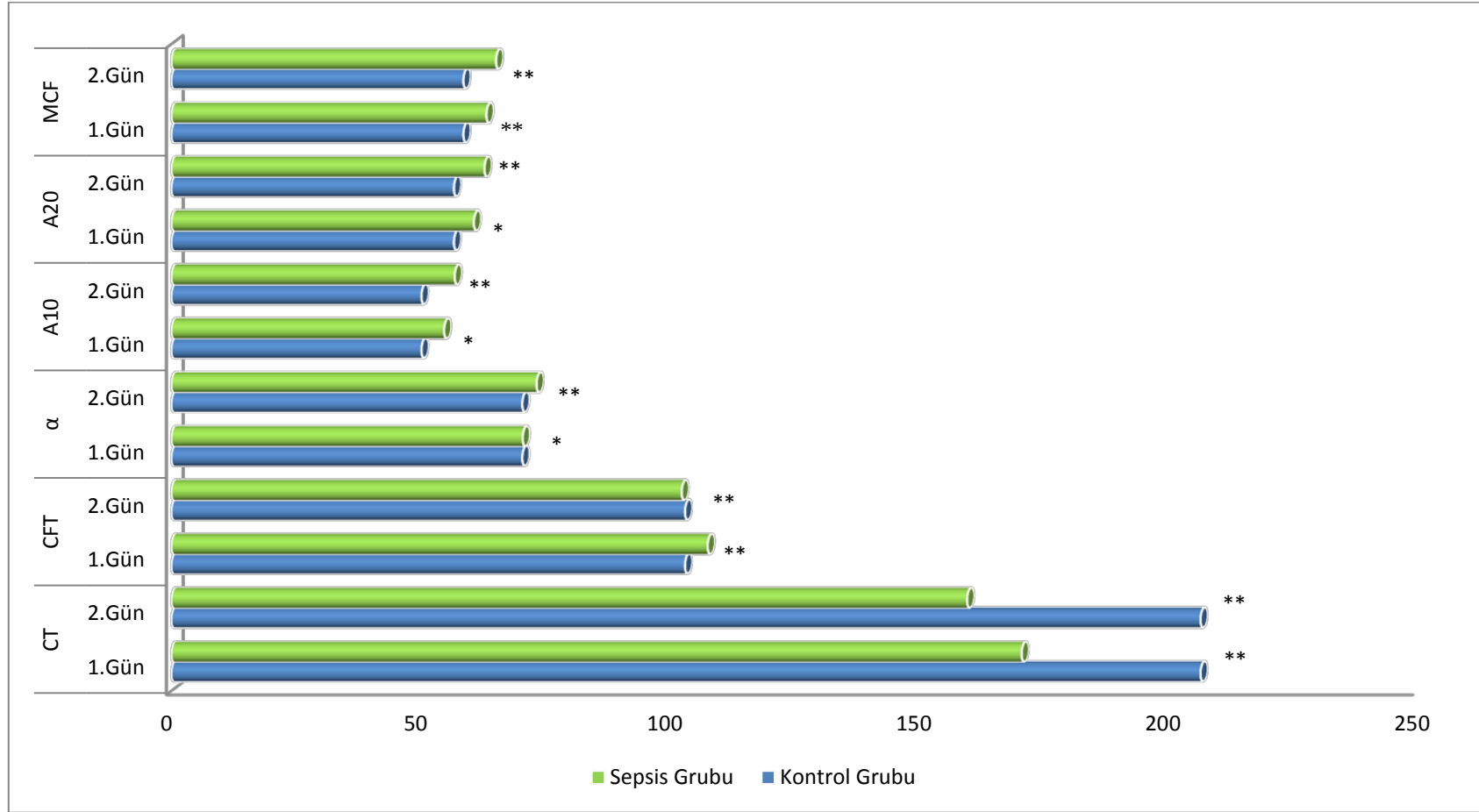
Grafik 2: Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. Grup S ve Grup K arasında 1.ve 2. Gün INTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması*

INTEM	1.gün		2.gün		1.gün	2.gün
	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	P Değeri	P Değeri***
CT	170.34±53.68	206.20±12.58	159.42±40.32	206.20±12.58	p<0.001***	p<0.001
CFT	107.44±101.86	102.90±33.95	102.24±94.39	102.90±33.95	p<0.001***	p<0.001
a	70.38±14.74	70.30±5.89	73.16±10.77	70.30±5.89	p<0.05**	p<0.001
A10	54.64±16.84	50.10±5.35	56.76±13.83	50.10±5.35	p<0.05**	p<0.001
A20	60.60±16.08	56.60±4.29	62.72±12.70	56.60±4.29	p<0.05**	p<0.001
MCF	63.12±15.47	58.50±3.70	65.04±11.65	58.50±3.70	p<0.001***	p<0.001

*Tüm değerler ort±SD, ** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde p<0.05, *** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde p<0.001, CT; Pıhtılaşma Zamanı, CFT; Trombosit Kümeleşme Zamanı, A10; İlk 10 dakikadaki pıhtı sertliği, A20; İlk 20 dakikadaki Pıhtı Sertliği, MCF;Maksimum Pıhtı Sertliği

Grup S ve Grup K arasında 1.ve 2. gün INTEM parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir. Grup S ve Grup K arasında ilk gün ve ikinci gün INTEM parametreleri tek tek incelendiğinde; İlk gün Grup S'de CT değeri 170.34 ± 53.68 iken Grup K'da 206.20 ± 12.58 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İkinci gün CT değeri incelendiğinde ise Grup S'de 159.42 ± 40.32 iken Grup K'da 206.20 ± 12.58 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S'de CFT değeri 107.44 ± 101.86 iken Grup K'da 102.90 ± 33.95 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün CFT değeri incelendiğinde ise Grup S'de 102.24 ± 94.39 iken Grup K'da 102.90 ± 33.95 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S'de α değeri 70.38 ± 14.74 iken Grup K'da 70.38 ± 14.74 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İkinci gün α değeri incelendiğinde ise Grup S'de 73.16 ± 10.77 iken Grup K'da 70.38 ± 14.74 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S'de A10 değeri 54.64 ± 16.84 iken Grup K'da 50.10 ± 5.35 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İkinci gün A10 değeri incelendiğinde ise Grup S'de 26.14 ± 13.22 iken Grup K'da 50.10 ± 5.35 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S'de A20 değeri 60.60 ± 16.08 iken Grup K'da 56.60 ± 4.29 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İkinci gün A20 değeri incelendiğinde ise Grup S'de 62.72 ± 12.70 iken Grup K'da 56.60 ± 4.29 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S'de MCF değeri 63.12 ± 15.47 iken Grup K'da 58.50 ± 3.70 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A20 değeri incelendiğinde ise Grup S'de 65.04 ± 11.65 iken Grup K'da 58.50 ± 3.70 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün INTEM parametrelerinin karşılaştırılması Grafik 3'de gösterilmiştir.



* Grup S ve Grup K arasında $p < 0.05$, **Grup S ve Grup K arasında $p < 0.001$

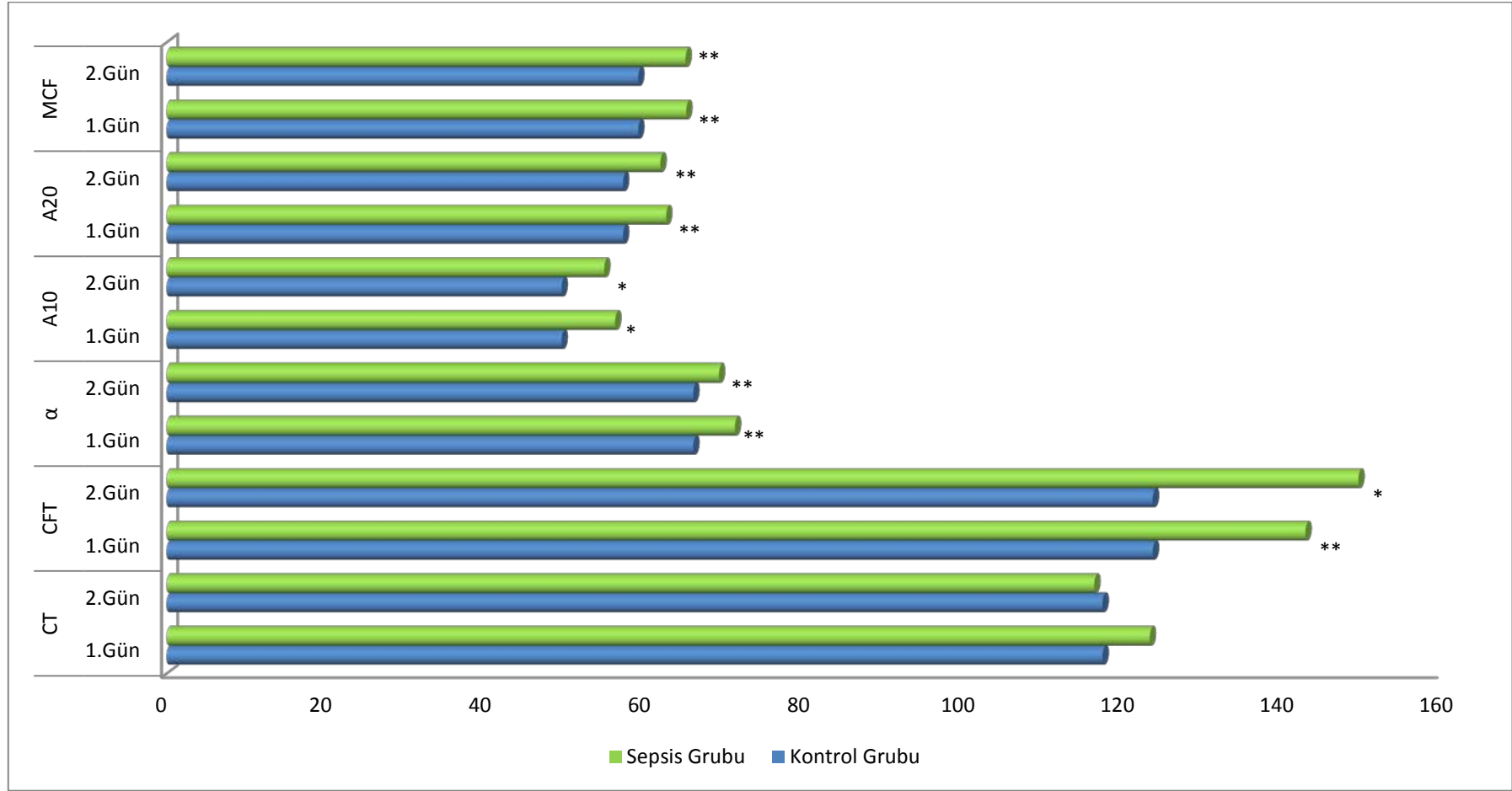
Grafik 3: Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün INTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 10. Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması*

EXTEM	1.gün		2.gün		1.gün	2.gün
	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	Grup S (n=50)	Grup K (n=50)	P Değeri	P Değeri
CT	123.22±69.99	117.30±13.16	116.26±54.24	117.30±13.16	p>0.05	p>0.05
CFT	142.78±234.28	123.60±32.07	149.44±234.49	123.60±32.07	p<0.001***	p<0.05**
α	71.20±14.77	66.00±5.58	69.22±16.16	66.00±5.58	p<0.001***	p<0.001***
A10	56.22±16.31	49.50±7.11	54.84±16.31	49.50±7.11	p<0.05**	p<0.05**
A20	62.60±14.93	57.20±4.66	61.88±14.90	57.20±4.66	p<0.001***	p<0.001***
MCF	65.12±13.31	59.10±3.71	65.04±12.80	59.10±3.71	p<0.001***	p<0.001***

*Tüm değerler ort±SD, ** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde p<0.05, *** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde p<0.001, CT; Pıhtılaşma Zamanı, CFT; Trombosit Kümeleşme Zamanı, A10; İlk 10 dakikadaki pıhtı sertliği, A20; İlk 20 dakikadaki Pıhtı Sertliği, MCF;Maksimum Pıhtı Sertliği

Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. gün EXTEM parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. Grup S ve Grup K arasında ilk gün ve ikinci gün EXTEM parametreleri tek tek incelendiğinde; İlk gün Grup S'de CT değeri 123.22 ± 69.99 iken Grup K'da 117.30 ± 13.16 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$). İkinci gün CT değeri incelendiğinde ise Grup S'de 116.26 ± 54.24 iken Grup K'da 117.30 ± 13.16 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$). İlk gün Grup S'de CFT değeri 142.78 ± 234.28 iken Grup K'da 123.60 ± 32.07 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün CFT değeri incelendiğinde ise Grup S'de 149.44 ± 234.49 iken Grup K'da 123.60 ± 32.07 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İlk gün Grup S'de α değeri 71.20 ± 14.77 iken Grup K'da 66.00 ± 5.58 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün α değeri incelendiğinde ise Grup S'de 69.22 ± 16.16 iken Grup K'da 66.00 ± 5.58 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İlk gün Grup S'de A10 değeri 56.22 ± 16.31 iken Grup K'da 49.50 ± 7.11 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A10 değeri incelendiğinde ise Grup S'de 54.84 ± 16.31 iken Grup K'da 49.50 ± 7.11 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İlk gün Grup S'de A20 değeri 62.60 ± 14.93 iken Grup K'da 57.20 ± 4.66 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A20 değeri incelendiğinde ise Grup S'de 61.88 ± 14.90 iken Grup K'da 57.20 ± 4.66 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). İlk gün Grup S'de MCF değeri 65.12 ± 13.31 iken Grup K'da 59.10 ± 3.71 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İkinci gün A20 değeri incelendiğinde ise Grup S'de 65.04 ± 12.80 iken Grup K'da 59.10 ± 3.71 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak çok çok anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2.gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması Grafik 4'de gösterilmiştir.



*Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde $p<0.05$ ** Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. günlerde $p<0.001$

Grafik 4: Grup S ve Grup K arasında 1. ve 2. Gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 11. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün FIBTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması*

FIBTEM	Grup S (n=50)		P Değeri
	1.Gün	2.Gün	
CT	125.58±77.81	108.08±65.92	p>0.05
CFT	234.38±260.92	234.38±260.92	p>0.05
α	59.14±28.31	65.28±22.40	p>0.05
A10	25.72±13.76	26.14±13.22	p>0.05
A20	28.42±14.34	28.52±14.56	p>0.05
MCF	32.14±16.32	33.90±19.05	p>0.05

*Tüm değerler ort±SD, CT; Pıhtılaşma Zamanı, CFT; Trombosit Kümeleşme Zamanı, A10; İlk 10 dakikadaki pıhtı sertliği, A20; İlk 20 dakikadaki Pıhtı Sertliği, MCF;Maksimum Pıhtı Sertliği

Sepsis Grubunda FIBTEM parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Grup S’de ilk gün ve ikinci gün arasındaki FIBTEM ölçümleri değerlendirildiğinde; Grup S’de CT değerleri ilk gün 125.58±77.81 iken ikinci gün 108.08±65.92 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). CFT değerleri incelendiğinde ilk gün 234.38±260.92 iken ikinci gün 234.38±260.92 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). α değerleri incelendiğinde ilk gün 59.14±28.31 iken ikinci gün 65.28±22.40 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). A10 değerleri incelendiğinde ilk gün 25.72±13.76 iken ikinci gün 26.14±13.22 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). A20 değerleri incelendiğinde ilk gün 28.42±14.34 iken ikinci gün 28.52±14.56 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). MCF değerleri incelendiğinde ilk gün 32.14±16.32 iken ikinci gün 33.90±19.05 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

Tablo 12. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün INTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması*

INTEM	Sepsis Grubu (n=50)		P Değeri
	1.Gün	2.Gün	
CT	170.34±53.68	159.42±40.32	p>0.05
CFT	107.44±101.86	102.24±94.39	p>0.05
α	70.38±14.74	73.16±10.77	p>0.05
A10	54.64±16.84	56.76±13.83	p>0.05
A20	60.60±16.08	62.72±12.70	p>0.05
MCF	63.12±15.47	65.04±11.65	p>0.05

*Tüm değerler ort±SD, CT; Pıhtılaşma Zamanı, CFT; Trombosit Kümeleşme Zamanı, A10; İlk 10 dakikadaki pıhtı sertliği, A20; İlk 20 dakikadaki Pıhtı Sertliği, MCF;Maksimum Pıhtı Sertliği

Sepsis Grubunda INTEM parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir. Grup S’de ilk gün ve ikinci gün arasındaki INTEM ölçümleri değerlendirildiğinde; Grup S’de CT değerleri ilk gün 170.34±53.68 iken ikinci gün 159.42±40.32 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). CFT değerleri incelendiğinde ilk gün 107.44±101.86 iken ikinci gün 102.24±94.39 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). α değerleri incelendiğinde ilk gün 70.38±14.74 iken ikinci gün 73.16±10.77 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). A10 değerleri incelendiğinde ilk gün 54.64±16.84 iken ikinci gün 56.76±13.83 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). A20 değerleri incelendiğinde ilk gün 60.60±16.08 iken ikinci gün 62.72±12.70 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). MCF değerleri incelendiğinde ilk gün 63.12±15.47 iken ikinci gün 65.04±11.65 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 13. Grup S’de Bulunan Hastaların 1. ve 2. Gün EXTEM Parametrelerinin Karşılaştırılması*

EXTEM	Grup S (n=50)		P Değeri
	1.Gün	2.Gün	
CT	123.22±69.99	116.26±54.24	p>0.05
CFT	142.78±234.28	149.44±234.49	p>0.05
α	71.20±14.77	69.22±16.16	p>0.05
A10	56.22±16.31	54.84±16.31	p>0.05
A20	62.60±14.93	61.88±14.90	p>0.05
MCF	65.12±13.31	65.04±12.80	p>0.05

*Tüm değerler ort±SD, CT; Pıhtılaşma Zamanı, CFT; Trombosit Kümeleşme Zamanı, A10; İlk 10 dakikadaki pıhtı sertliği, A20; İlk 20 dakikadaki Pıhtı Sertliği, MCF;Maksimum Pıhtı Sertliği

Sepsis Grubunda EXTEM parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir. Grup S’de ilk gün ve ikinci gün arasındaki EXTEM ölçümleri değerlendirildiğinde; Grup S’de CT değerleri ilk gün 123.22±69.99 iken ikinci gün 116.26±54.24 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). CFT değerleri incelendiğinde ilk gün 142.78±234.28 iken ikinci gün 149.44±234.49 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). α değerleri incelendiğinde ilk gün 71.20±14.77 iken ikinci gün 69.22±16.16 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). A10 değerleri incelendiğinde ilk gün 56.22±16.31 iken ikinci gün 54.84±16.31 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). A20 değerleri incelendiğinde ilk gün 62.60±14.93 iken ikinci gün 61.88±14.90 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). MCF değerleri incelendiğinde ilk gün 65.12±13.31 iken ikinci gün 65.04±12.80 olarak ölçüldü, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan, kişinin enfeksiyon nedeni ile oluşturduğu kalıtsal cevaptan doğar. Sepsis, birçok sistemi etkileyen, özellikle hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar ilerleyen klinik bir tablodur. Gün geçtikçe patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına ve tedavisindeki dramatik ilerlemelere, tanısal yöntem ve teknolojiadaki gelişmelere karşın özellikle şok ve multiorgan yetmezliği geliştiği vakit mortalitesi çok yüksek bir tablodur (1).

Sepsis ve sepsisle ilişkili olaylar zinciri, enfeksiyona verilen yanıt süresince çeşitli sitokinlerin aracılık ettiği sistemik enflamatuvar cevabı yansıtır.

Toplumda sepsis insidansı, kronik hastalığı olan hastalarda yaşam sürelerindeki uzama, ileri yaş grubunun artması, immünosüpresif ilaç kullanımının artması, tanı veya tedavi metodları içinde invaziv girişim oranının ve alternatiflerinin daha fazla kullanılır hale gelmesi nedeniyle artış göstermektedir. Çeşitli serilerde sepsiste mortalite oranı %30 ile %50 arasında olup, evre ciddi sepsisten, septik şoka ve çoklu organ yetersizliği sendromuna doğru gittikçe mortalite oranı da artmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında, hastanede yatan hastalar arasında Gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/ 1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (4).

Sepsis, enfeksiyona sistemik enflamatuvar yanıt olarak bilinmesine rağmen sepsisli birçok hastada enfeksiyon odağı gösterilememektedir. Öte yandan yanık, travma ve pankreatit gibi tablolar enfeksiyon odağı bulunmamasına rağmen sepsisli hastalarla benzer klinik bulgular göstermektedir. Avrupa genelinde yapılan bir çalışma sonucu sepsis tanısı alan hastaların sadece %60’ında kültür sonuçlarının pozitif geldiği görülmektedir (10). Sepsisin enflamatuvar yanıtı ile sitokin salınımı, monositlerin ve nötrofillerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun ekstresek ve intrinsek yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olur. Bu mediatörlerin aktifleşmesi ve salınımının dolaşımda gösterdiği etkilerin benzerleri dokusal düzeyde de meydana gelir. Tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik enflamatuvar bir reaksiyon görülür.

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda, birçok farklı faktöre bağlı olarak anemi meydana gelebilir. Von Ahsen ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada sepsis tanısı olsun veya olmasın yoğun bakım ünitesine tedavi edilen hastaların takipleri süresinde %77' sinde anemi geliştiğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların, ortalama hemoglobin seviyeleri 11.3 g/dL ve %60'ında hemoglobin 12g/dL'nin altında tespit edilmiştir (36). Bizim çalışmamızda, takip edilen sepsis tanılı hastalar ve kontrol grubundaki gönüllülerin ortalama hemoglobin ve hemotokrit değerlerini karşılaştırdığımızda, gerek ilk gün ve gerekse ikinci gün arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulunurken, sadece sepsis grubu içinde ilk gün ve ikinci gün karşılaştırıldığında ise aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. Bu durum, sepsis kliniği olan hastalarda azalmış endojenöz eritropoetin ve immün ilişkili fonksiyonel demir eksikliği, uygulanan tedavilere ve oral gıda alımının yeterli olmaması gibi faktörlere bağlandı (36).

Sepsis kliniğine sahip hastalarda lökositoz veya lökopeni beklenen hematolojik bulgulardandır. Nötrofillerin sepsis kliniğinde enfeksiyon etkenlerine cevap olarak artışı etkenin elimine etmesine yardım ederken bir yandan da sepsiste oluşan immün yanıtın sonuçlarını da oluşturur (37). Yaptığımız çalışmada, kontrol ve sepsis grubundaki hastaların ilk gün ve ikinci gün beyaz küre (WBC) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu görüldü. Sadece sepsis grubu içinde ilk gün ve ikinci gün karşılaştırıldığında ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Trombositopeni sepsis kliniği içerisinde sık görülen bir bulgudur. Yapılan çalışmalar sonucu yoğun bakım ünitelerinde görülen trombositopeni kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (38). Çalışmamızda da kontrol ve sepsis grubundaki hastaların ilk gün ve ikinci gün trombosit değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu görüldü. Sadece sepsis grubu içinde ilk gün ve ikinci gün karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Prokalsitonin (PCT), 1989'da bulunmuş ve 1993'de sepsisle ilişkisi belirlenmiştir (25). Kalsitoninin prekürsör proteinidir ve kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. İnsan serumunda normal değerleri 0.1-0.5 ng/ml gibi düşük değerlerdedir. PCT seviyeleri sepsisli hastalarda diğer enflamatuvar

mediyatörlere oranla daha fazla yükselir ve hastaların sonuçlarıyla daha fazla uyum gösterir. Yüksek PCT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve ciddi enfeksiyonlar, sepsis ve MODS'u olan hastaların izleminde de kullanılabilir (39). Daha çok bakteriyel olmak üzere tüm enfeksiyonlarda inflamatuvar reaksiyon için kemotaktik faktör görevi görmesi sebebi ile miktarında yükselme olmaktadır. Bu nedenlerden ötürü PCT bakteriyel enflamasyonu bakteriyel olmayandan ayırmada güvenilir bir belirteç olarak kullanılır (24, 39). Brunkhorst ve ark. yaptıkları çalışmada ise prokalsitonin değerinin 2 ng/mL ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir (40). Ugarte ve ark. yaptıkları çalışmada prokalsitonin ve CRP'nin sepsis belirleyicisi olarak kullanımı açısından incelediklerinde CRP'nin enfeksiyonun belirlenmesinde PCT'den daha sensitif ve spesifik olduğunu, kötü prognozlu sepsis ve septik şok vakalarından da ise PCT'nin CRP'ye kıyasla daha yüksek değerlere ulaştığı ve kötü prognoz belirleyicisi olabileceği bildirilmiş (24). Drifte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucu da Sepsisli hastalarda enfeksiyon etkeninin %78'inin bakteriyel, bunların %51 gram negative olduğu tespit edilip, sepsisli hastalarda CRP ve prokalsitonin diğer sistemik inflamatuvar cevap sendromu bulguları pozitif hastalara kıyasla belirgin oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (41). Yaptığımız çalışmada da sepsis grubu ile kontrol grubunun prokalsitonin değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı. Sepsis tanısının konulmasında diğer enfeksiyon belirleyicilerinin enfeksiyon harici enflamasyon durumunda da yüksek değerlere ulaşabildiği düşünüldüğünde prokalsitonin değerinin de diğer kriterler kadar değerli olduğu bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar verdiği görüldü.

İlk olarak Knaus ve ark. tarafından 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur. Yoğun bakım ünitesinde ilk bakı sırasında fizyolojik veri tabanlı sağ kalım sınıflandırma sistemidir (42). İngilizce “acute physiology and chronic health evaluation” in baş harflerinin alınması ile isimlendirilmiştir. APACHE skorlamasının yeniden düzenlenmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere bakılan 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanmaktadır (43). Kayıt edilen parametreler hastanın yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki ilk 24 saat

içerisindeki en kötü değerleridir. Maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile iyi düzeyde korelasyon göstermektedir. Whang ve ark.da yapmış oldukları bir çalışmada, APACHE II skorunun hastanın prognozunu göstermede iyi bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (44). Bizim sonuçlarımızda da literatürle benzer şekilde APACHE II değerleri açısından sepsis grubu içinde hastaların APACHE II skorları daha yüksek idi, fakat bizim amacımız ROTEM bulgularını değerlendirmek olduğu için mortalite sonuçlarını değerlendirmedik. Sonuç olarak, APACHE II skarlama sistemi yoğun bakım hastalarında prognozu belirlemede kullanılabilecek önemli bir parametredir.

Sepsiste kardiyovasküler anormallikler yüksek oranda görülmekle birlikte prognozu ileri düzeyde etkilemektedir (45). Kapiller permeabilite artışları ve periferik vazodilatasyonun yarattığı rölatif hipovolemiye, neticesinde hipotansiyon ve hipoperfüzyona sebebiyet vermektedir. Hipovolemi sıvı resusitasyonu ile düzeltilmeye çalışılsa bile doku perfüzyonu yeterli düzeyde düzeltilmediği için periferde doku hipoksisi oluşturabilmektedir (46). Çalışmamızda kontrol ve sepsis gruplarının arasında bakılan SAB, DAB ve OAB değerleri arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı. Sadece sepsis grubunun ilk gün ve ikinci gün SVB, PaO₂/FiO₂, SAB, DAB ve OAB değerleri kıyaslandığında ise SVB ve PaO₂/FiO₂ değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulunurken, SAB, DAB ve OAB değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu. Bu sonuç açığa çıkan sitokinler ve sekonder etkenlerin ortaya çıkardığı sistemik damar genişlemesine bağlı hipotansiyon, myokard kasılabilirliğinde azalma, yaygın endotel zararı ve aktivasyonuna bağlı sistemik lökosit yapışması ve akciğerde yaygın alveol kapiller zararı gibi faktörlere bağlandı (47).

Sepsiste inflamasyon, koagülasyon kaskadı ve fibrinoliz arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hemostatik mekanizmadaki dengenin bozulması ve gerek hiperkoagülopatinin gerekse hipokoagülopatinin organ disfonksiyonunda anahtar görevi görmesinin ortaya çıkması, hem sepsis patofizyolojisi hem de tedavisinde yeni açılımlar yaratmıştır.

Mikroorganizma ile karşılaşan organizma enfeksiyon etkenine yanıt olarak çeşitli enflamatuvar aşamalarını devreye sokar. Bunlar toll-like reseptörleri ve tehlike sinyallerini algılayan patojen ilişkili proteinleri vasıtasıyla devreye giren intraselüler

reseptörlerin aktivasyonu ile başlamaktadır (48). Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu tür hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde dissemine intravasküler koagülasyon gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür (49). Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmasıdır. Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. IL-10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır (50). Bu nedenle koagulopatinin düzeltilmesinin tedavi üzerine ve dolayısıyla morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkısı olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle orijinal ismi "Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis" olan kısaca "PROWESS" olarak adlandırılan, aktif protein-c (APC) tedavisi ile sepsis kliniğinin ve sepsiste koagülasyonun düzeltilmesine yönelik yapılan çalışmada başlangıçta müspet sonuçlar elde edildiği ifade edilmesine rağmen, APC'nin sepsis tedavisinde kullanımının anlamlı sonuçlar doğurmadığı "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından belirtilerek klinik kullanımdan kaldırılmıştır (51).

Sepsisli hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ve azalması sonucu koagulopati gelişebilmektedir. Bu bozukluk kendini erken dönemde sadece pıhtılaşma testlerinde uzama şeklinde gösterebilir. Rotasyonel Tromboelastometri koagülasyon sisteminin monitörizasyonu için tam kan ile çalışılan viskoelastik koagülasyon ölçüm metodudur (52). Durilla ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, PT, aPTT, INR vb. gibi laboratuvar test sonuçlarına kıyasla tromboelastografi cihazı ile yapılan ölçümlerin daha hızlı ve temel problemin sebebine yönelik tedavinin planlanmasında etkili bir metod olduğu görülmüştür (53). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ve sepsis grubu arasında ilk gün ve ikinci gün PT, aPTT ve INR değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu. Biz de bulgularımızda ilk 20 dakika içerisinde sepsis ve kontrol grubundaki sonuçlarımızla çok kısa sürede koagülasyon profiline ulaşarak değerlendirme yapılabileceğini tesbit ettik.

Kontrol ve sepsis grubu arasında baktığımız, ROTEM ile çalışılan FIBTEM, INTEM, EXTEM ölçümlerinin CT, CFT, α , A10, A20 ve MCF parametreleri incelendiğinde FIBTEM ölçümlerinde; ilk gün CT değeri arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilirken, ikinci gün CT ile ilk gün ve ikinci gün CFT, α , A10, A20 ve MCF değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu, INTEM ölçümlerinde; ilk gün α , A10 ve A20 değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilirken, ikinci gün α , A10 ve A20 ile ilk gün ve ikinci gün CT, CFT ve MCF değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu, EXTEM ölçümlerinde; ilk gün CFT ve ilk gün ve ikinci gün α , A20 ve MCF değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulunurken, ikinci gün CFT ile ilk gün ve ikinci gün A10 değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu. Ayrıca ölçülen ilk gün ve ikinci gün CT değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Suker ve ark.'nın in vitro koşullarda lipoteikoid-asit (LTA) ile indükleyerek oluşturduğu sepsis modellerinde bakılan rotasyonel tromboelastometri sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda rotasyonel tromboelastometri LTA ile yapılan endotokseminin CT'ı etkilediği, CFT, MCF ve α gibi diğer parametreler üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (54). Koch ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise endotoksin aktivitesi (EA) ile korele olarak pıhtı oluşum ilişkisi incelenmiş. Pıhtı oluşumuna rotasyonel tromboelastometri cihazı kullanılarak bakılmış. Çalışma sonucunda CT ve CFT değerlerinin EA ile negative korelasyon gösterdiği, MCF ve α değerlerinin EA ile pozitif korelasyon gösterdiği, Lizis ile EA arasında bir korelasyon saptanmadığı görülmüştür (55). Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda ise EXTEM ölçümünde ki CT parametresi dışında tüm ROTEM parametrelerinde istatistiksel olarak etkilenme tespit edilmiştir. Bu sonuç sepsis kliniğinde görülen trombositopeni ve fibrinojen düzeylerindeki azalmaya bağlandı. Ayrıca bakılan EXTEM ölçümünde ki CT parametresi ve INTEM ölçümünde ki CT parametreleri sonucunda intrinsek yolla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilir iken ekstrinsek yolla üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilememiştir. Bu sonuç sepsis kliniğinin daha çok intrinsek yol üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Rotasyonel Tromboelastometri yöntemi sadece sepsis tanı ve prognozunu takip için değil aynı zamanda kalp-damar cerrahisi operasyonlarında protamin dozu yönetimi ve kanama profil takibi, hemotolojik rahatsızlıklar ve travma gibi birçok klinikte de kullanılabilir. Solomon ve ark.'nın "postpartum hemorajili hastalarda hemostatik monitörizasyon" amacıyla kullandıkları ROTEM cihazının heparin kullanılan vakalarda faydalı sonuçlar verdiğini, hemotolojik rahatsızlıkların takibinde ve aynı zamanda kalp ve damar cerrahisi operasyonlarında protamin dozunun yönetiminde "heparinazla modifiye edilmiş tromboelastometri" (HEPTTEM) ölçümü ile bu tekniğin kullanılabileceğini önermiştir. (56). Bizde sepsisli hastalarda ROTEM cihazı ile koagülasyon profilini hasta başında, kısa sürede değerlendirerek tedavi modalitelerimizi düzenleme imkanı sağladık. Yoğun bakım ünitelerimizde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılan hastalarımızda da HEPTTEM kullanarak ölçümlemizi gerçekleştirdik.

Schöchl ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada hastane içi ve hastane dışında olan kardiyak arrest sonrası kardiyo-pulmoner resusitasyon (KPR) vakalarında rotasyonel tromboelastometri parametrelerine bakılmış. Çalışma sonucunda iki grup arasında EXTEM-CT değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu, diğer parametreler arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (57). Bizim sepsisli hastalarda yaptığımız değerlendirme sonuçlarımızda ise, KPR sonrası vakalarına karşın sepsis ve kontrol grubu arasında EXTEM-CT değerleri dışında diğer parametrelerimizde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk. Bulduğumuz sonuçlar trombosit ve fibrinojen seviyelerinde azalma ve intrinsek yolla faktör eksikliği ile uyumlu idi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sepsisin mortalitesi ve morbiditesi çok yüksektir, sistemik etkileri hızlı gelişir ve erken tanı ve tedavi gerektiren bir tablodur.

Sepsiste koagülasyon sisteminde mediyatörler aracılığıyla gelişen koagülasyon profilindeki bozuklukların erken tespiti sadece koagülasyon sistemi için yapılan bir resüsitasyon değil, aynı zamanda sepsisin tedavisi noktasında önemli bir basamaktır.

Koagülasyon sisteminde gelişen aksamaların tespitinde rotasyonel tromboelastometri yöntemi diğer yöntemlere göre hızlı tanı ve nokta tespit özelliği ile bir adım önde gözükmektedir.

Bizim çalışmamızda kontrol ve sepsis grubu arasında bakılan Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM) ile çalışılan FIBTEM, INTEM, EXTEM ölçümlerinin CT, CFT, α , A10, A20 ve MCF parametreleri incelendiğinde sepsis olan hasta grubu ile sağlıklı bireyler olan kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı farklılıklar saptandı. Bu farklılıklar sonucu rotasyonel tromboelastometri yöntemi ile sepsisin gerek tanısı gerekse prognozunun takibinde önemli sonuçlar elde edilebileceği görülmüştür.

Gerek literatür çalışmaları gerekse tez çalışmamız neticesinde rotasyonel tromboelastometri yönteminin sepsiste koagülasyon profilinin değerlendirilmesinde ve sepsis prognozunun değerlendirilmesine yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Azevedo JR TO, Czeczko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir* 2012;39(6):456-461.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6):1644-1655.
3. Andre C, Kalil SPL. Effectiveness and safety of drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis: a meta-analysis and metaregression. *Lancet Infect Dis* 2012;12:678-686.
4. Vardar F. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar. *Ankem* 2009;23(Ek 2):254-257.
5. J-L V. Textbook of Critical Care (eds). Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005: 380-406
6. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar. *Yoğun Bakım Derg.* 2005;2:75-79.
7. Granja C, Pova P, Lobo C, Teixeira-Pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A. The predisposition, infection, response and organ failure (Piro) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach. *Plos One.* 2013;8(1):1-9.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-353.
9. Merrell RC. The abdomen as source of sepsis in critically ill patients. *Crit Care Clin* 1995;11(2):255-272.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
11. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A (eds). *Clinical Critical Care Medicine*. İstanbul: Elsevier, 2009:589-602.
12. Kumar V, Cotran Rs, Robbins SL (eds). *Basic Pathology*, İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2003:99-102.

13. Longo DL, Fauci AS, Kasper D, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri: Biberoglu K. Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe.İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 607-698
14. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112(1):235-243.
15. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management. Newyork: McGraw Hill,1998:434-450
16. Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. Curr Drug Targets 2002;3(3):247-258.
17. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002;420:885-891.
18. Vincent JL. Sepsis: the systemic inflammatory response. In Papadakos PJ, Szalados JE (ed). Critical Care - The Requisites in Anesthesiology. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Mosby, 2005:3-10.
19. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction. In Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM (ed). Textbook of Critical Care. Philadelphia, PA, USA: Elsevier-Saunders, 2005:1249-1258.
20. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. Scand J Infect Dis 2003;35(9):535-544.
21. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated)(recombinant humanactivated protein C) for the treatment of severe sepsis. Crit care Med 2003;31:85-93.
22. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Principle and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone 1995: 115-125
23. Armstrong D, Cohen J, (ed). Infectious Diseases. London: Mosby, 1999:1-14.
24. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL.Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 1999 Mar;27(3):498-504.
25. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. Crit Care Med 2000;28(9):3171-3176.
26. Ruiz-Rodriguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. Med Intensiva. 2012;36(7):475-480.

27. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006;32(3):421-427.
28. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:413-426.
29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1250-1256.
30. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147(11):1895-1906.
31. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg* 1997;85(1):82-86.
32. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27(2):81-90.
33. Yavru HA. Pıhtılaşma sistemi ve monitörizasyonu. *Türk yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2006;4(2):74-79.
34. Kılıç Y, Topçu, Bambal H, Çivi M. Thromboelastography in evaluation of coagulation disorders in patient with sepsis. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2014; 44: 267-72
35. Gronchi F, Perret A, Ferrari E, et al. Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass A prospective, observational in-vivo study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(2):68-71.
36. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(12):1499-1507.
37. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
38. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1871-1876.
39. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):17-29.

40. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis, and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(Sup 2):148-152.
41. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2013;41(3):820-832.
42. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification-system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591-597.
43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE-II: a severity of disease classification-system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
44. Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3296-3301.
45. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock* 2014; 41(1):12-24.
46. Cecconi M, Arulkumaran N, Kilic J, Ebm C, Rhodes A. Update on haemodynamic monitoring and management in septic patients. *Minerva Anesthesiol* 2013;26.[Epub ahead of print].
47. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewics AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Legrand et al Critical Care*. 2013; 17(6): R278
48. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003;35(9):535-44
49. Kanczkowski W, Chatzigeorgiou A, Samus M, Tran N, Zacharowski K, Chavakis T, Bornstein SR. Characterization of LPS-induced inflammation of adrenal gland in mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013;371(1-2):228-35
50. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2199-2206.
51. Kalil AC, LaRosa SP. Effectiveness and safety of drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis: a meta-analysis and metaregression. *Lancet Infect Dis* 2012;12(9):678-686.

52. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth* 2013;22(1):71-76.
53. Durilla M, Bronsky J, Harustiak T, Pazdro A, Pechova M, Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiology*. 2012;12:12
54. Sucker C, Paniczek S, Scharf RE, Litmathe J, Hartmann M. Rotation thromboelastography for the detection and characterization of lipoteichoic acid-induced activation of haemostasis in an in vitro sepsis model. *Perfusion* 2013;28(2):146-151.
55. Koch A, Meesters MI, Scheller B, Boer C, Zacharowski K. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis. *Crit Care* 2013;17(5): [Epub ahead of print]
56. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012; 109(6): 851-863.
57. Schöchl H, Cadamuro J, Seidl S, Franz A, Solomon C, Schlimp CJ, Ziegler B. Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation* 2013;84(4):454-459.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİS TANISI ALMIŞ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
TROMBOELASTOMETRİ YÖNTEMİ İLE KANAMA DİYATEZİ PROFİLİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erkan Cem ÇELİK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 27.08.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 20.02.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 20.02.2014

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Nazım DOĞAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nazım DOĞAN

Jüri üyesi : Prof.Dr. Hasan KAYNAR

Jüri üyesi : Prof.Dr. H. Ahmet ALICI

Jüri üyesi : Doç.Dr. Canan ATALAY

Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Şubat - 2014

ERZURUM