



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA KAN VE KAN
ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONUNUN PROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma YILDIZ

KAYSERİ-2017



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA KAN VE KAN
ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONUNUN PROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma YILDIZ

**Danışman
Prof. Dr. Murat SUNGUR**

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Murat SUNGUR' a,

Tezin oluşmasında büyük katkıları olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN' a ve asistanlık sürem boyunca yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen İç hastalıkları Anabilim Dalında beraber çalıştığım tüm hocalarıma,

Tezimin oluşumunda katkıları olan tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük payı olan canım annem Türkan ÖZOCAK'a, canım babam Ziya ÖZOCAK'a, canım ablam Gülay KILIÇ'a, canım abim İbrahim ÖZOCAK ve yeğenlerime,

Ve tez hazırlama süresince manevi desteği ile beraber yürüdüğüm canım eşim Fatih YILDIZ' a yardımları için şükranlarımı sunarım.

Şeyma YILDIZ

Kayseri-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis/Septik Şok Epidemiyolojisi.....	3
2.1.1. İnsidans	3
2.1.2. Hastalığın Şiddeti.....	4
2.2. Sepsis ve Septik Şok Etiyolojisi	4
2.3. Sepsis ve İlişkili Tanımlar	6
2.3.1 Erken sepsis	7
2.3.1.1. Enfeksiyon	7
2.3.1.2. Bakteriyemi	7
2.3.1.3. Erken sepsisin saptanması.....	7
2.3.2. Sepsis	8
2.3.2.1. Organ disfonksiyonu	8
2.3.2.2. İnfeksiyon.....	8
2.3.3. Septik Şok.....	8
2.3.4. Diğer Tanımlar.....	9
2.3.4.1 Multipl organ yetmezliği sendromu (MODS).....	9
2.3.4.2 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS)-	10
2.4. Sepsis Patofizyolojisi	10
2.5. Sepsiste Klinik.....	12
2.5.1. Semptom ve bulgular	12
2.5.2. Laboratuvar Bulguları	13

2.5.3. Görüntüleme	14
2.5.4. Mikrobiyoloji	14
2.6. Tanı	14
2.7. Prognoz	14
2.7.1. Hastane morbidite ve mortalitesi:	14
2.7.2. Uzun dönem prognoz	14
2.7.3. Prognostik faktörler	15
2.8. Tedavi	16
2.8.1. Erken Dönem Yönetimi	16
2.8.2. Başlangıçta Resüsitasyon ve Sıvı Tedavisi	17
2.8.3. Antimikrobial tedavi	19
2.8.4. Vazoaktif tedavi ve kortikosteroid	20
2.8.5. Diğer tedaviler	20
2.9. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu	21
2.9.1. Kan Bileşenleri	21
2.9.1.1. Tam Kan	21
2.9.1.2. Eritrosit süspansiyonu	22
2.9.1.3. Trombosit süspansiyonları	24
2.9.1.4. Taze donmuş plazma	25
2.9.1.5. Kriyopresipitat	26
2.9.1.6. Granülosit transfüzyonu	27
2.9.2. Sepsis ve Septik Şokta Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu	27
2.9.2.1. Eritrosit Süspansiyonu	27
2.9.2.2. Trombosit Süspansiyonu	28
2.9.2.3. Taze Donmuş Plazma	28
2.9.2.4. Eritropoetin	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Hasta Populasyonunun Belirlenmesi	30
3.2. Tanımlar	30

3.3. Verilerin Toplanması.....	30
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	32
3.5. Sonlanım Noktası	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	50
EKLER.....	73
TEZ ONAY SAYFASI.....	76



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CVP	: Santral Venöz Basınç
DIC	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DVT	: Derin Ven Trombozu
ESICM	: The European Society of Intensive Care Medicine
IL-1	: İnterlökin 1
INR	: İnternational Normalized Ratio
IRAK	: İnterleukin 1 Reseptör İlişkili Kinaz
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
LODS	: Logistic Organ Dysfunction System
LPS	: Lipopolisakkaritler
MODS	: Multipl Organ Yetmezliği Sendromu
MRSA	: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus
MSSA	: Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus
NFkB	: Nuclear Factor Kapa B
NOD-LRR	: Nükleotid Bağlanabilen Oligomerizasyon Domain-Lökinden Zengin Reseptörler
PAMPs	: Patojen İlişkili Moleküler Yapılar

PT	: Protrombin Zamanı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
QSOFA	: Quick SOFA
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score
SSC	: Surviving Sepsis Campaign
TAK	: TRAF İlişkili Kinaz
TLRs	: Toll-like Receptors”
TNF –a	: Tümör Nekroz Faktör A
TRAF	: Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Faktör
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1- QSOFA bileşenleri	7
Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Komorbid Hastalıklarının Listesi	34
Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Bilgileri.....	36
Tablo 4. Hastaların Labaratuar Değerleri.....	37
Tablo 5. Eritrosit Transfüzyonu Ve Yoğun Bakım Takip Özellikleri	39



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Geldiği Yerler	33
Şekil 2. Ağırlık Derecesine Göre Charlson Skorlama İndeksi.....	35
Şekil 3. Eritrosit Süspansiyonu Verilme Endikasyonları.....	39
Şekil 4. Trombosit Süspansiyonu Verilme Endikasyonları	40
Şekil 5. Taze Donmuş Plazma Verilme Endikasyonları	41
Şekil 6. Kriyopresipitat Verilme Endikasyonları	42



SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONUNUN PROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Sepsis ve septik şoklu hastalarda kan hücre serilerinde, pıhtılaşma faktörlerinde ve antitrombotik proteinlerde anormallikler sıklıkla görülür. Anemi, trombositopeni, lökopeni, DIC, koagülasyon faktörlerinin fonksiyonel eksiklikleri septik şok ve ciddi sepsiste sıklıkla görülmektedir. Bu hastalara kan ve kan ürünü verilmesi ile ilgili standart bir protokol bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı sepsis ve septik şok tanıları ile takip edilen hastalara verilen kan ve kan ürünlerinin prospektif olarak değerlendirilmesidir.

Materyal ve metod; Bu prospektif tanımlayıcı çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi' nde, 18 yaş ve üzeri, YBÜ' nde 48 saat ve daha fazla yatan, sepsis/septik şoktaki hastalar üzerinde yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya 103 hasta alındı. Hastaların %56' sı erkek, %44' ü kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 60.9 ± 17.2 yıl olarak hesaplandı. Hastaların APACHE II skoru 23.2 ± 4.1 olarak hesaplandı. Hastaların YBÜ' nde bakılan 1. Gün Glaskow Koma Skalası 10.2 ± 5.0 olup, 1. Gün SOFA değeri 9.0 ± 3.4 olarak hesaplandı. Hastalar, YBÜ' nde yatıp sepsis veya septik şok tanısı aldıktan 6 (1 – 22) saat içinde çalışmaya alındı. Hastalar 6 (3-26) gün boyunca sepsis veya septik şok olarak takip edildi. Hastalar değerlendirildiğinde % 63' ünde başlangıçta sepsis tanısı, % 37' sinde ise septik şok tanısı mevcuttu. Hastaların en sık sepsis odağı % 63 oranla akciğer enfeksiyonu olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların % 65' ine kan ve kan ürünü transfüzyonu yapıldı. En sık verilen kan ürünü eritrosit süspansiyonu, ikinci sık verilen kan ürünü ise trombosit süspansiyonu idi. Hastaların % 56' sına eritrosit süspansiyonu verildi. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan Hb değerleri 8.6 ± 1.5 g /dl bulundu. Toplam 167 ünite eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastalara en sık hemoglobin düşüklüğü (165 kez) nedeni ile eritrosit transfüzyonu yapıldı. Eritrosit transfüzyonu alan hastaların % 94.8' i kaybedildi. Eritrosit transfüzyonu yapılan grupta transfüzyon yapılmayan gruba göre mortalite istatistikisi olarak yüksek bulundu (p 0.005). Hastaların %30' una trombosit transfüzyonu yapıldı. Trombosit transfüzyonu

yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan trombosit değerleri 23000 (6000-191000) $10^3/\mu\text{L}$ bulundu. Toplam 163 ünite trombosit süspansiyonu verildi. Hastalara en sık trombositopeni (163 kez) nedeni ile trombosit transfüzyonu yapıldı. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların % 100 ' ü kaybedildi. Hastaların yoğun bakım kalış gün sayısı 6 (3- 39) gün, hastanede kalış gün sayısı 15 (3-98) gün idi. Tüm hastaların yoğun bakım mortalitesi %86 idi.

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde takip edilen sepsis ve septik şok hastalarına yüksek oranda kan ve kan ürünü verilmektedir. Bu ürünlerden en sık verilen eritrosit ve trombosit süspansiyonları olarak bulundu. Kan ve kan ürünü verilen hastalarda mortalite daha yüksek olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit, kan transfüzyonu, mortalite, sepsis, septik şok, trombosit, yoğun bakım.

PROSPECTIVE EVALUATION OF BLOOD AND BLOOD PRODUCTS TRANSFUSION IN PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

ABSTRACT

Aim: Abnormalities in blood cell lines, clotting factors and antithrombotic proteins are common in sepsis and septic shock patients. Anaemia, thrombocytopenia, leucopenia, disseminated intravascular coagulation and functional deficiencies of coagulation factors are all common in people with severe sepsis or septic shock. There is no standard protocol for blood and blood product transfusion for this disease. The aim of this study is to evaluate prospectively the blood and blood products transfusion in patients who are diagnosed with sepsis and septic shock.

Materials and Methods: This prospective descriptive study was performed on patients who are 18 years of age and over, with septic / septic shock who stay for 48 hours or more in the Intensive Care Unit of the Erciyes University, Faculty of Medicine.

Results: One hundred three patients were enrolled in this study. Fifty six percent of the patients were male and forty four percent were female. The mean age of the patients was detected as 60.9 ± 17.2 years. APACHE II score of the patients was evaluated as 23.2 ± 4.1 . The first day Glaskow Coma Scale (GKS) of the patients was 10.2 ± 5.0 , and the first day Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score (SOFA) value was calculated as 9.0 ± 3.4 . Patients were received to study in 6 (1 - 22) hours after being diagnosed with sepsis or septic shock in the Intensive Care Unit. Patients were monitored for 6 (3-26) days as sepsis or septic shock. When the patients were evaluated, 63% had sepsis at baseline and 37% had septic shock. The most common cause of sepsis was found as lung infection in 63% of the patients. Blood and blood products was transfused to 65% of the patients. The most frequent transfused blood product was red blood cell suspension and the second most frequent transfused blood product was platelet suspension. Red blood cell suspension was transfused to 56% of the patients. The pre-transfusion Hb values of patients transfused erythrocyte suspension was 8.6 ± 1.5 g / dL. A total of 167 units of red blood cell suspension were transfused. Hemoglobin decrease was the most common cause of red blood cell transfusion. A part of 94.8% patients who received red blood cell transfusion died. The mortality rate was statistically higher in the group of red blood cell transfusion compared to the group

without transfusion (p 0.005). Platelet suspension was transfused to 30 % of the patients. The pre-transfusion platelet values of patients transfused platelet suspension was 23000 (6000- 191000) $10^3/\mu\text{L}$. A total of 163 units of platelet suspension were transfused. Thrombocytopenia was the most common cause of platelet transfusion. All of patients who received platelet transfusion died. The number of days to stay in Intensive Care Unit was 6 (3-39) days and hospitalised days were 15(3-98) days. Patients mortality rate was 86 % in Intensive Care Unit.

Result: Patients with sepsis and septic shock who are followed up in Intensive Care Unit are transfused high percent blood and blood products. The most transfused blood products were red blood cell and platelet suspensions. The mortality was higher in patients transfused blood and blood products.

Key Words: Blood transfusion, intensive care, mortality, platelet, red blood cell, sepsis, septic shock,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı kontrolsüz inflamatuvar yanıtın oluşturduğu biyolojik, fizyolojik ve biyokimyasal anormalliklerle karakterize bir sendromdur. Sepsis ve inflamatuvar yanıt multipl organ disfonksiyonuna ve ölüme sebep olabilir (1) Dünyada her yıl milyonlarca hasta sepsisten etkilenir ve bu hastaların 1/4' ü ve hatta daha fazlası ölümlerle sonuçlanır. Bu nedenlerle klinisyenlerin sepsisi doğru ve zamanında tanınması büyük önem taşır (2). Sepsis kontrol altına alınamazsa; septik şok, son-organ fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanacak ve buna bağlı mortalite ve morbidite artacaktır (3).

Sepsiste erken tanı çok önemlidir ve tedavinin ilk basamağıdır. Sepsis ve septik şok tedavisinde antibiyotikler, kaynak kontrolü, sıvılarla resüsitasyon, vazopressör ve inotropik ajanlar esas alınır(4).

Sepsis ve septik şoklu hastalarda kan hücre serilerinde, pıhtılaşma faktörlerinde ve antitrombotik proteinlerde anormallikler sıklıkla görülür. Anemi, trombositopeni, lökopeni, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), koagülasyon faktörlerinin fonksiyonel eksiklikleri septik şok ve ciddi sepsiste sıklıkla görülmektedir(5).Bu gibi durumlarda kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile tedaviye destek sağlanır(4).

Anemi, sepsisli hastalarda karşılaşılan sık karşılaşılan bir problemdir. Sistemik inflamatuvar yanıtla ilgili eritrositin azaltılmış üretiminin yanı sıra hemoliz ve kanama nedeniyle eritrosit yıkımının artması sepsisli hastalarda hemogloblin düzeylerinde akut azalmaya katkıda bulunur. Sepsisle indüklenen oksijen tüketimi, doku

oksijenasyonunun bozulmasını artırabilir(6). Anemi durumunda yeterli oksijen salımını sürdürmek için eritrosit transfüzyonu ile takviye yapılabilir(2). Sepsis ve septik şok hastalarında, eritrosit transfüzyon eşiği hala tartışmalıdır(7). Surviving Sepsis Campaign (SCC) 2016 ' ya göre miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama gibi sebeplerin olmadığı erişkinlerde, eritrosit transfüzyonu ancak hemoglobin düzeyi < 7.0 g/dL olunca önerilmektedir(8).

Koagulasyon anormalliği olan sepsis veya kritik hastalarda profilaktik taze donmuş plazma(TDP) transfüzyonunu değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur. SCC 2016' ya göre kanama veya invaziv prosedür planı yok ise, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için TDP kullanılmaması önerilir(8).

Sepsis ve kritik hastalarda profilaktik trombosit süspansiyonu transfüzyonunu değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur. SCC 2016 ' ya göre belirgin kanama yok ise < 10.000/mm³, hastada kanama riski var ise <20.000/mm³ sınırında profilaktik platelet transfüzyonu önerilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv prosedürler için daha yüksek düzeyler 50.000/mm³ tavsiye edilir(8).

Bu çalışmada İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)' nde sepsis, septik şok tanıları ile takip edilen hastalara verilen kan ve kan ürünlerinin prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Transfüzyon endikasyonlarının sepsis kılavuzlarına göre uygunluğuna bakılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis tek başına bir hastalık değil ilerleyici olma olasılığı yüksek klinik sendromdur. Sepsis ve daha ileri evrelerinde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta patofizyolojik bozukluk, başlangıçta infeksiyon alanından da uzakta bulunan organlarda da gelişen kontrol altına alınmayan infeksiyona karşı vücudun kontrolü dışında jeneralize inflamatuvar yanıtıdır (9). Sepsis baskılanamadıkça, septik şok, son-organ fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği gelişecek buna bağlı mortalite ve morbidite artacaktır(3). Sepsiste erken tanı günümüzde tedavinin en önemli basamağıdır. Hastanın acile başvurusu veya serviste yatışı süresince takiplerinde hastada sepsis ihtimalinin olması bile tedaviye başlamak için yeterli bir endikasyondur. Bundan sonraki basamaklarda ise en önemli durum antibiyoterapi ve erken hedefe yönelik tedavinin başlatılmasıdır(10).

2.1. Sepsis/Septik Şok Epidemiyolojisi

Sepsis tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Yoğun bakım hastalarının en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (11). Sepsis, ağır sepsis ve septik şok epidemiyolojisi yeterli prospektif kohort çalışmalarının olmaması nedeniyle iyi bilinmemektedir.

2.1.1. İnsidans

Sepsis ve septik şok sıklığı özellikle son yıllarda artmış olup, zamanla daha da artacağı öngörülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1970'lerin sonlarında, her

yıl 164.000 sepsis vakasının meydana geldiği tahmin ediliyordu (12). ABD’de bir ulusal veritabanı analizine göre 1979-2000 yılları arasında 1665000’ den fazla sepsis vakası tespit edilmiştir(13). Başka bir uluslararası veri tabanlı retrospektif çalışmada 1995 ve 2015 yılları arasında global insidans sepsis için 100.000’de 437 kişi/yıl, ağır sepsis için ise 100.000’de 270 kişi/yıl oranında belirlenmiştir. Ancak düşük ve orta gelirli ülkelerin verilerini bu oranlar yansıtmamaktadır(14). Sepsis oranlarındaki artışın ileri yaş, immünsupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (15-19). Kanser ve Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu(AIDS) gibi hastalıkların artışı da sepsis insidansındaki bu artıştan sorumludur(20). Bu hipotez henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen, sepsis eğitimi, farkındalık kampanyaları nedeniyle sepsisin daha çok saptanmasına bağlı olarak da sepsis oranlarında artış olduğu düşünülmektedir. Sepsis insidansı, ırk ve etnik gruplara göre değişkenlik gösterir, ancak Afrikalı-Amerikalı erkekler arasında en yüksek olduğu görülmektedir (12). Artmış solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak kış aylarında insidans daha yüksektir(21). Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur fakat ABD’deki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi beklenebilir (22). Ayrıca, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ’lerinde (Beyin Cerrahisi,Göğüs Cerrahisi,Kalp Damar Cerrahisi,Dahiliye) yapılan bir çalışmada nozokomiyal sepsis oranı %33,1 olarak saptanmıştır (23).

2.1.2. Hastalığın Şiddeti

Hastalığın şiddetinde gittikçe artış olduğu gözlenmektedir(24). Retrospektif bir analizde en az bir organ disfonksiyonu olan sepsis hastalarının oranları 1993-2003 yılları arasında %26’ dan %44’ e yükselmiştir (25,26). Ağır organ fonksiyon bozukluğunun en sık görünen şekilleri akut respiratuar distress sendromu (ARDS), akut böbrek yetmezliği(ABY) ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) olarak saptanmıştır (27).

2.2. Sepsis ve Septik Şok Etiyolojisi

Sepsis veya septik şoka neden olabilecek etkenler arasında bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar gibi birçok mikroorganizma suçlanmıştır. En sık etkenler bakteriyel kaynaklıdır (28).Sepsise neden olan enfeksiyöz mikroorganizmalar zaman içinde değişmektedir (29-31). 1979-1987 yılları arasında ABD’ de gram negatif bakterilerin etken olarak daha fazla tespit edildiği bulunsa da

izleyen yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı tespit edilmiştir. 2000 yılında sepsisin etkenlerine bakıldığında gram pozitif mikroorganizmaların hastaların yarısından fazlasında etken olarak saptandığı görülmüştür (12). Şiddetli sepsise neden olan organizmanın türü önemlidir. En son çalışmalar Gram pozitif organizmaların gittikçe artan bir oranda olduğunu bildirmesine rağmen, Yoğun Bakımda İnfeksiyonların Avrupa Prevelansı (European prevalence of infection in intensive care: EPIC II) çalışmasında ise Gram negatif organizmaların daha fazla olduğunu bildirmektedir (%62,2) (32). Geçmiş çalışmalarla karşılaştırıldığında enfeksiyona yol açan organizmalar benzer olarak bulunmuş, baskın mikroorganizmalar olarak şunlar saptanmıştır: Staphylococcus aureus(20,5%), Pseudomonas türleri(19,9%), Enterobacteriaceae(esas olarak E. coli, 16%), ve funguslar (19%). Acineobacter türlerinin farklı bölgelerdeki enfeksiyon oranı değişmekle beraber tüm enfeksiyonların %9'unda saptanmıştır (Kuzey Amerika'da 3,7%, Asya'da19,2%). (32).Toplum kökenli sepsiste en sık odak pnömoni, pyelonefrit, kolanjit-kolesistit, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, endokardit görülmektedir. Hastane kökenli sepsiste ise pnömoni, sonda veya girişimle ilişkili ürosepsis, kateter enfeksiyonları, karın içi enfeksiyon sık görülen odaklardır (22). Bir başka çalışmada nozokomiyal sepsis olgularında % 48,7 oranında Gram negatif bakteriler (en sık P. aeruginosa ve E. coli) sorumlu iken, % 47,9 oranında Gram pozitif bakteriler (en sık S. aureus) etken olarak görülmüştür (23). Yaklaşık olarak sepsis vakalarının yarısında herhangi bir mikroorganizma tanımlanmamıştır(kültür negatif sepsis). Kültür negatif sepsis oranı 2000' de % 33.9 iken 2010' da % 43.5'e yükselmiştir (33). Bu oranlar sepsis evresiyle değişmekte olup, sepsiste %17, ağır sepsiste %25 ve septik şokta ise %69 olarak bulunmuştur(34).

2.2.1. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin belirlenmesi sepsis ve septik şoku önlemede önem taşımaktadır. Sepsis için risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir:

1.YBÜ'ne kabul: YBÜ'nde izlenen hastaların yaklaşık %50'sinde nozokomiyal enfeksiyon vardır.Bu nedenle sepsis açısından yüksek risklidirler(35).

2. Bakteriyemi: Bakteriyemili hastalarda sıklıkla sistemik enfeksiyon gelişmektedir. Bir çalışmada 270 kan kültürünün ele alınmış ve % 95 pozitif kan kültürü sepsis, ağır sepsis veya septik şok ile ilişkili bulunmuştur (36).

3. İleri yaş (≥ 65 yaş): Sepsis insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve yaş sepsise bağlı mortalitenin bağımsız prediktif faktörüdür(37).

4. İmmüsupresyon: Konak yanıtını baskılayan komorbiditeler(maligniteler, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS, asplenizm gibi) ve immüsupresif tedaviler sepsis, ağır sepsis veya septik şok hastalarında siktir (38).

5. Diyabet ve kanser: Diyabet ve bazı kanserler immün sistemi değiştirebilirler, sonuçta sepsiste veya nozokomiyal enfeksiyon riskinde artış olur.

6. Toplum kaynaklı pnömoni: Hastanede yatan toplum kökenli pnömonili hastalarda ağır sepsis %48, septik şok % 5 oranında görülür(39).

7. Hastaneye daha önceki yatışı: Hastane yatışı, özellikle antibiyotik ile tedavi edilen hastalarda, değişmiş bir insan mikrobiyomu oluşturur ve sonraki 90 gün içinde şiddetli sepsis gelişim riskini üç kat artırır(40).

8. Genetik faktörler: Deneysel ve klinik araştırmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırabildiğini doğrulamıştır(41).

2.3. Sepsis ve İlişkili Tanımlar

Sepsis, enfeksiyon ve bakteriyemi ile sepsis ve septik şoka kadar değişen şiddette bir süreçte bulunur ve bu da çoklu organ işlev bozukluğu sendromuna(MODS) ve ölüme neden olabilir. Sepsis ve septik şok tanımları 1990'lı yılların başlarından beri hızla gelişmiştir (42-47). Aşağıda bahsedilen sepsis tanımlamaları, The Society of Critical Care Medicine (SCCM) ve The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) de dahil olmak üzere ulusal toplumlar tarafından oluşturulan uzman görüşü yansıtmaktadır (1).

2.3.1 Erken sepsis

Enfeksiyon ve bakteriyemi sepsise ilerleyebilen enfeksiyonun erken formları olabilir. Sepsisin önlenmesi için bu tür hastaların monitorizasyonu önemlidir(1).

2.3.1.1. Enfeksiyon

Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizma varlığı enfeksiyon olarak tanımlanır. Ancak bu duruma konağın inflamatuvar yanıtı her zaman eşlik etmez; tablo semptomatik, asemptomatik veya subklinik olarak da seyredilebilir(43).

2.3.1.2. Bakteriyemi

Canlı bakterinin kanda bulunmasıdır.

2.3.1.3. Erken sepsisin saptanması

Sepsisle ilişkili mortaliteyi azaltmak için sepsise neden olan enfeksiyonlu hastaların erken tanımlanmasına vurgu yapmaktadır. 2016 SCCM/ESICM sepsis grubu YBÜ dışındaki hastalar için sepsisten ölüm riski olan hastaların saptanmasına yardımcı olacak değerlendirme skoru tanımlamıştır (45-47). Bu skor The Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score (SOFA) nın modifiye edilmiş hali olan quickSOFA (QSOFA) olarak adlandırılmıştır. Skor ≥ 2 ise sepsise bağlı kötü hasta sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Ancak qSOFA' nın sepsise bağlı ölümü öngörebilmesi prospektif değerlendirme gerektirmektedir (1).

Tablo 1- QSOFA bileşenleri

1.Solunum sayısı ≥ 22 /dk
2.Mental durum değişikliği
3.Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg

QSOFA skoru ilk olarak 2016 yılında yoğun bakım biriminin (YBÜ) dışında sepsisten şüphelenilen hastalarda kullanımının faydalı olduğu doğrulanmıştır (47). Enfeksiyon şüphesiyle acil servise başvuran 879 hastanın hastane mortalitesi için qSOFA' nın öngörücü geçerliliği, tam SOFA skoru ile benzerdir. Buna ek olarak; qSOFA, sistemik

inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerinden üstün bulunmuştur (48). Buna karşılık, enfeksiyonla ilişkili bir tanıya sahip 184.875 YBÜ hastasının retrospektif bir analizinde, qSOFA'nın hastane mortalitesini tahmin etmede SOFA'dan daha düşük olduğunu bildirmiştir (49). Hastane mortalitesini tahmin etmede daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

2.3.2. Sepsis

2016 SCCM/ESICM sepsis grubu sepsisi enfeksiyona sekonder disregüle konak yanıtının sebep olduğu hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu şeklinde tanımlamıştır.

2.3.2.1. Organ disfonksiyonu

Organ disfonksiyonu 2016 yılında SCCM/ ESICM sepsis grubu tarafından SOFA skorunun ≥ 2 olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu skorun geçerliliği sepsis şüphesi olan kritik hastalarda bir milyondan fazla yoğun bakım ünitesi kayıtlarına bakılarak elde edilmiştir (45-47). SOFA skoru organ disfonksiyon skorudur. Sepsis için ne tanısal bir skordur ne de enfeksiyona bağlı organ disfonksiyonunu saptar, potansiyel olarak enfeksiyondan ölme riski yüksek olan hastaları saptamaya yardım eder (1).

2.3.2.2. İnfeksiyon

İnfeksiyonun varlığını saptamak için klinisyene yardımcı olacak belirgin bir kılavuz yoktur. Deneyimler, klinisyene radyolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle desteklenen, tedaviye yanıtın olduğu enfeksiyon semptom ve bulguların olduğu klinik şüphe yol gösterir (1). Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu (laktat artışı, oligüri vb.) veya organ disfonksiyonu (kreatinin artışı, koagülopati vb.) şeklinde tanımlanan ciddi sepsis tanımı ve SIRS, 2016 kılavuzundan sonra kullanılmamaktadır (8,43).

2.3.3. Septik Şok

Septik şok, sepsis varlığında daha fazla mortalite riski oluşturan dolaşım, hücresel ve metabolik değişiklikleri içeren bir klinik tablo olarak tanımlanır. Klinik olarak sepsis kriterlerini karşılayan hastalarda yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) ≥ 65 mmHg üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyacının olması ve laktat düzeyi > 2 mmol/ L (18 mg / dL) şeklindeki hastaları içerir. Septik şoklu

hastalarda her bir SOFA parametresi, olmayanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir ($\geq\%40$ / $\geq\%10$) (45).

2.3.4. Diğer Tanımlar

MODS ve SIRS klinik pratikte çok sık kullanılan ve sepsisten ayrılması gereken tanımlardır.

2.3.4.1 Multipl organ yetmezliği sendromu (MODS)

MODS tedavisiz homeostaz sağlanmasının mümkün olmadığı, birden çok organ veya sistemin fonksiyon yetersizliği ile karakterize bir sendromdur. MODS, hem enfeksiyöz hem de nonenfeksiyöz koşullarda şiddetli seyredebilir. MODS, primer ve sekonder olarak sınıflandırılır (1).

Primer MODS, herhangi bir organda akut olarak erken dönemde meydana gelir ve hasar o organın kendisini etkiler (örn. Rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği).

Sekonder MODS ise hasarlı organın kendi yanıtı değil de, konak organizmanın yanıtının sonucunda oluşur (örn. Pankreatitli hastada ARDS).

MODS' ta farklı organ fonksiyon bozuklukları için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler yoktur; ancak MODS tanısı koymak için aşağıdaki organa özgü değişkenler kullanılmakta ve YBÜ mortalitesini hesaplamak için skorlama sistemleri (örn. SOFA) kullanılmaktadır: (50-52)

*PaO₂/FiO₂ oranı

*Trombosit sayısı

*Serum bilirubini

*Serum kreatinini veya idrar çıkışı

*Glaskow koma skoru

*Hipotansiyon ve vazopressor ihtiyacı

2.3.4.2 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS)-

Vücut ısısı, kalp hızı, solunum veya beyaz küre sayısındaki anormalliklerden iki veya daha fazlasının varlığı şeklinde tanımlanan Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) kontrolsüz inflamasyon ile karakterize klinik bir sendromdur (43). Hastanede yatan bir çok hastada bu kriterlerin enfeksiyon olmadan da ortaya çıkması, SOFA gibi diğer skorlarla karşılaştırıldığında mortalite öngörmedeki yerinin zayıf olması nedeniyle günümüzde sepsis tanısındaki önemini yitirmiştir (47,53,54). Otoimmün hastalıklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar, cerrahi gibi nedenlere bağlı SIRS meydana gelebilir.

2.4. Sepsis Patofizyolojisi

Konağın enfeksiyona karşı cevabı karmaşık bir süreçtir, konak bakteriyel invazyonun yerini belirler ve bu bölgeyi kontrol altına alırken hasarlı dokunun onarımını başlatır. Bu süreç fagositik hücrelerin aktivasyonu ile birlikte pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu içerir. Enfeksiyona karşı yanıt yaygınlaşırsa, enfeksiyon veya travma odağından uzaktaki normal dokuları da etkilerse sepsis meydana gelir (55). Enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (56,57). Konak savunma mekanizmaları anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve nonspesifik humoral defans olarak üç kategoride toplanabilir. Anatomik bariyer mikroorganizmalara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemidir. Yanık, travma ve perkutan damar içi kateter varlığında ise bu bariyer bozulur. Sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisi de mukoza harabiyeti yaparak bu bariyeri bozmaktadır. Diğer önemli bir savunma mekanizması da vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Eğer obstrüksiyon olursa, o anatomik bölgede doku basıncı artar, kan akımı azalır ve sonuç olarak bakteriyel translokasyon gelişir. Sepsis patogenezi sitokinler gibi proinflatuar mediyatörlerin salınımı, nötrofil ve mononükleer hücrelerin aktivasyonu, nöroendokrin reflekslerin ortaya çıkması, kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu gibi hücresel düzeyde kompleks bir sürecin aktive olmasını içerir. Sepsisin başlaması, mikrobiyal komponentlerin, hücreye bağlı çözünebilir tanıma molekülleri CD14 ve “Toll-like receptors” (TLRs) gibi reseptörler tarafından tanınması ile oluşur, aktivasyon ile inflamatuvar ve immun cevap

genleri indüklenir, bunların sonucunda çok sayıda endojen mediyatör salgılanır (58). Sepsis oluşumunda en önemli iki molekül Tümör Nekroz Faktör α (TNF- α) ve Interlökin 1 (IL-1) dir (59). TNF- α nötrofil aktivasyonu, ateş oluşumu, lokal inflamasyon, eritropoez baskılanması, lökosit adhezyonu, yağ asidi ve albümin sentezinde azalma ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda TNF- α ve IL-1 'in ciddi sepsis ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ve hastalarda dolaşımdaki TNF- α düzeyi ile hasta sağkalımı arasında bir korelasyon saptanmıştır (60). Sepsiste, TNF- α ve IL-1'in etkisinin bloke edilmesi sonucu komplikasyonların önlenildiği ve daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Sepsisle ilişkili olduğu varsayılan diğer sitokinler ve proinflamatuvar mediyatörler, "high mobility group box 1" (HMGB1) proteini ve "macrophage migration (11, 61,62). İmmun sistem hücreleri virüs, bakteri, mantar ve protozoa gibi birçoğunun moleküler özellikleri tanıyabilirler. Bu moleküler özelliklerden bazıları Gram negatif bakteri duvarında bulunan lipopolisakkaritler (LPS, endotoksin), gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit ve peptidoglikan, metilsiz bakteriyel DNA veya çift sarmallı viral RNA'dır. Bu moleküller TLRs, intracelluler nucleotid oligomerization domain proteinleri ve peptidoglikan tanıyıcı proteinleri tarafından tanınır (63,64). Mikrobiyal molekülün kendine özel TLR ile bağlanması sonucunda Toll/interlökin 1 reseptöründen sinyal iletimi meydana gelir ve bunun sonucunda intraselüler enzim kaskadı başlar (65). Kaskadın başlamasını takiben, kinazlardan oluşan enzimler proteinleri aktive eder ve fosforlar. Gram (-) bakterinin duvarından salgılanan LPS ise TLR4 ve CD14 ile bağlantı kurması sonucu, TLR kökenli Myeloid Farklılaştırma Protein-8'in aktivasyonunu meydana gelir. Bu aktivasyon sonucu, interleukin 1 reseptör ilişkili kinaz (IRAK) deaktive olur, yine bunun sonucunda tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör (TRAF)' ı ve TRAF ilişkili kinaz (TAK)' ı uyarılır (63). Buna bağlı olarak bir nükleer yazılım faktörü olan, nuclear factor kappa B (NFkB) inhibitöründen ayrılır ve hücre çekirdeğine ilerler. NFk' nin DNA' ya bağlanmasıyla sonucu inflamasyona yol açan proteinleri kodlayan çok sayıda özel gen eksprese olur (66). Bu eksprese edilen genlerden biri TNF' dir ve bu TNF de IL6 ile karaciğerde, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini sağlar. Ayrıca apoptoziste de, TNF 'nin çok önemli rolü vardır. Aktive olan enzimlerden biri de inducible nitric oxide synthase (iNOS) olup, proinflamatuvar bir molekül olan nitrik oksit seviyesini artırır (62). Nitrik oksit, guanylin siklaz gibi diğer enzimleri aktive ederek, guanylin siklaz üzerinden siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar. Bu

sürecin sonucunda lokal ve sistemik vazodilatasyon meydana gelir ve bu da hipotansiyon veya şok ile kendini gösterir. Sepsis erken döneminde proinflamatuvar süreç ve geç dönemlerde ise anti-inflamatuvar süreç de aktive olur (67,68). Bu mekanizmalar IL-10 ve çözünebilir TNF reseptörü gibi özel sitokinlerin artışı ve lenfosit hücre sayısında azalmayı içerir (69). Bu sistemik anti-inflamatuvar cevabın, sistemik proinflamatuvar etkilerin zararlarını ve infeksiyon sahasındaki inflamasyonun konsantrasyonunu azaltıcı etkisi olabilir (63). Fakat anti-inflamatuvar mekanizmalar baskın hale gelirse immün sistem deprese olabilir (immunparalizi), bu da vücudun nazokomiyal infeksiyonlara yatkınlığını artırır ve sitomegalovirüs gibi fırsatçı patojenlerin reaktive olmasına sebep olabilir (70,71).

2.5. Sepsiste Klinik

Sepsis şüphesi olan veya sepsis tanısı kesinleştirilen hastalar tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositozla seyrederek. Durum şiddetlendikçe şok tablosu (örn. soluk cilt ve siyanoz) ve organ disfonksiyonu bulguları (örn. oligüri, ABY, değişmiş mental durum) ortaya çıkabilir (8,43). Bunlar sepsise spesifik olmamakla birlikte sepsis dışı durumlarda da (örn. pankreatit, ARDS) benzer şekilde görülebilir.

2.5.1. Semptom ve bulgular

- * Enfeksiyon kaynağına ait semptomlar ve bulgular (örn. Pnömonide öksürük ve nefes darlığı, absede o bölgede ağrı ve pürülan akıntı vb)
- * Arteriyel hipotansiyon [Sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg, ortalama arteriyel basınç (OAB) < 70 mmHg, Sistolik kan basıncında >40 mm Hg den fazla düşüş]
- * Ateş > 38,3°C veya <36 °C
- * Kalp hızı > 90 atım/dk
- * Takipne (solunum sayısı > 20 soluk/dk)
- * Mental durum değişikliği
- * İleus (bağırsak seslerinin olmaması; sıklıkla hipoperfüzyonun son dönem belirtisi)
- * Kapiller yeniden dolmada azalma, siyanoz ve alacalı cilt (şok tanısını koydurabilir)

Bu bulgular, önceden var olan hastalık veya kullanılan ilaçlarla değişkenlik gösterebilir. Örneğin, yaşlı hastalar, diyabetik hastalar ve beta bloker alan hastalar, kan basıncı düştükçe uygun bir taşikardi göstermeyebilir. Kronik hipertansiyonu olan hastalar, sağlıklı hastalardan daha yüksek kan basıncında kritik hipoperfüzyon geliştirebilirler (relatif hipotansiyon).

2.5.2. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları benzer şekilde nonspesifiktir. Sepsise bağlı hipoperfüzyon veya organ disfonksiyonuna bağlı olarak veya sepsise sebep olan duruma bağlı olarak laboratuvar anormallikleri gözlenebilir.

- * Lökositoz (beyaz küre $> 12.000 \mu\text{L}^{-1}$) veya lökopeni (beyaz küre $< 4.000 \mu\text{L}^{-1}$)
- * Beyaz küre sayısı normalken, %10'dan fazla immatür form
- * Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$ veya 7.7 mmol/L)
- * Plazma C- reaktif protein; normal değerini iki standart sapma (SD) fazlası
- * Plazma prokalsitonin; normal değerini iki standart sapma(SD) fazlası
- * Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- * Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen en az iki saattir idrar çıkışı $< 0.5 \text{ ml/kg/saat}$)
- * Kreatin artışı $> 0.5 \text{ mg/dL}$ veya $44.2 \mu\text{mol/L}$
- * Koagülasyon anormallikleri ($\text{INR} > 1.5$ veya $\text{aPTT} > 60$ saniye)
- * Trombositopeni ($\text{Plt} < 100.000 \mu\text{L}^{-1}$)
- * Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)
- * Hiperlaktatemi ($> 2 \text{ mmol/L}$)
- * Adrenal disfonksiyon (örn. hipernatremi, hipokalemi) veya ötiroid hasta sendromu

2.5.3. Görüntüleme

Enfeksiyonun alanına yönelik görüntüleme yöntemleri hariç sepsisi saptamada spesifik görüntüleme yoktur (örn. Pnömoni de akciğer grafisi)

2.5.4. Mikrobiyoloji

Sepsis kriterlerini karşılayan hastalarda kültürde organizma saptanması sepsis tanısında oldukça yardımcıdır ancak gerekli değildir. Bunun sebebi de sepsis tanılı hastalarda %50'nin üzerinde etken mikroorganizma saptanamaz(33,72).

2.6. Tanı

Tanımlamaların kısıtlılığı organ disfonksiyonu olan hastaların enfeksiyona sekonder olduğunu saptayamamasıdır. Bu nedenle sepsis ve septik şok tanısı için klinik laboratuvar, radyolojik fizyolojik ve mikrobiyolojik verilere ihtiyaç vardır. Tanı sıklıkla prezentasyon ile, retrospektif bilgilere bakılarak veya ampirik antibiyotik yanıtının olması ile konur. Sepsis ve septik şok hastalarında pulmoner arter kateterizasyonu ile spesifik hemodinamik profil olmasına rağmen yorumlanması zordur ve nadiren yerleştirilir.

2.7. Prognoz

2.7.1. Hastane morbidite ve mortalitesi:

Sepsis yüksek mortalite oranlarına sahiptir ve oranlar verilerin nasıl toplandığına bağlı olmakla birlikte yaklaşık % 10-52 dir (12,15,25,53). Ölüm belgelerinden elde edilen verilere göre tüm ölümlerin %6 oranında sebep sepsistir (73). Sepsisin şiddetine bağlı olarak mortalite oranları da artar(53). Bir çalışmada SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şokun mortaliteleri sırasıyla % 7, 16, 20, 46 saptanmış (27). Diğer bir çalışmada sepsis ilişkili mortalite >%10 iken septik şok ilişkili mortalite >%40 saptanmış(45). Birkaç çalışmada zaman içinde mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir (12,15,25,74-76).

2.7.2. Uzun dönem prognoz

Hastane taburculuğundan sonra takiplerde sepsisin artmış ölüm riski %20 kadardır. İlerde tekrar sepsis gelişme riski ve hastaneye tekrar yatış riski %10 kadardır. Ölümünün

çoğu ilk 6 ayda olur ancak artmış risk iki yıla kadar sürer (77-85). Sepsis sonrası yaşayanlarda hastane başvurusundan sonraki ilk bir yılda akut veya uzun dönem bakım ihtiyacı olabilir. Bu hastalarda yaşam kalitesi de azalabilir (79-81,86). İlk 90 günde tekrar başvuran 3494 hastaneye kabulde en sık tanılar kalp yetmezliği, pnömoni,koah akut alevlenmesi ve idrar yolu enfeksiyonu olarak saptanmıştır (82). Sepsisli hastalar ayrıca, sepsis tanısı olmadan hastaneye yatırılan hastalarla karşılaştırıldığında, önemli kardiyovasküler olaylar ve inme riski altında olabilirler(85,87).

2.7.3. Prognostik faktörler

Sepsisin şiddetini etkileyen faktörler klinik özellikler, enfeksiyonun tipi, bulunduğu bölge, antimikrobiyal tedavinin zamanlaması ve tipidir.

Konak ilişkili-konağın inflamatuvar yanıtındaki anormallikler hastalığın şiddetini ve mortalitesini arttırabilir. Ateşin gelişmemesi (hipotermi), lökopeni, trombositopeni, hiperkloremi, hiperglisemi, hastadaki komorbiditeler, yaş, hipokoagülopati bunların hepsi kötü hasta sonuçları ile ilişkilidir (88-94).Hastanın komorbiditeleri ve fonksiyonel sağlık durumu da ayrıca sepsisin sonuçları ile ilişkilidir (88). Mortalite için risk faktörleri yeni başlangıçlı atrial fibrilasyon (95,96) >40yaş (11), AIDS(97), karaciğer hastalığı (98), kanser (99), alkol bağımlılığı (98) ve immünsüpresyon (97,100) gibi komorbiditeler olarak sayılabilir. Hiperglisemisi olan 987 sepsisli hastanın prospektif gözlemsel bir çalışmasında, diyabet varlığı ile ilişkisiz ölüm riskinde artış bulunmuştur (94). Pıhtılaşmada bozukluk da ayrıca artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (91).

İnfeksiyon kaynağı- Hasta sonuçlarını belirlemede enfeksiyonun kaynağı önemlidir. İdrar yolu enfeksiyonu olan sepsisli hastalarda düşük mortalite oranları ile ilişki saptanmıştır (88,101). Bir çalışmada enfeksiyonun kaynağı gastrointestinal sistem kaynaklı veya pulmoner kaynaklı ise sepsisteki mortalite %50-55 saptanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu kaynaklı sepsiste ise mortalite %30 saptanmıştır (101). Sepsis hastalarının yaklaşık% 50'si tanı konduğunda bir çalışmaya göre bakteriyemiktir (102). Bu, pozitif kan kültürleri insidansının sepsisli hastaların yüzde 17'sinden septik şok ile yüzde 69'a kadar değişen bir süre boyunca arttığını tespit eden 85750 hastane kabulüne ilişkin bir çalışmayla uyumludur(103). Pozitif kan kültürü varlığı veya yokluğu hasta sonuçlarını etkilemiyor gibi görünmektedir. Prognoz altta yatan enfeksiyonun şiddetinden ziyade sepsisin şiddeti ile daha çok ilişkilidir (103,104).

İnfeksiyonun tipi- Nozokomiyal patojenlerin sebep olduğu sepsis toplum kaynaklı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Artmış mortalite metisilin dirençli stafilokok aureus (MRSA), kandida dışı mantarlar, candida, metisilin duyarlı stafilokok aureus (MSSA) ve psödomonasa bağlı olsa da polimikrobiyal enfeksiyonlarda mortalite artar (105,106). Sepsisin şiddeti arttığında, patojenler Gram negatif veya Gram pozitif bakteri olup olmamasına bakılmaksızın sonuçlar benzerdir (107,108).

Antimikrobiyal tedavi- Çalışmalar uygun antibiyotik tedavinin erken başlanması sepsis üzerine faydalı etkilerinin olduğunu göstermiştir (90,104). Bir çalışmada uygun antibiyotiklerin yeterli dozda verilmesi ile mortalite hızında %50 azalma saptanmıştır (90). Bunun aksine, daha önce yapılmış antibiyotik tedavisi (yani son 90 gün içindeki antibiyotikler), en azından gram negatif sepsisli hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olabilir (109).

Perfüzyonun düzeltilmesi- Perfüzyonun erken bir şekilde düzeltilmeye çalışılmasında başarısızlık ayrıca mortalite ile ilişkili olabilir (7). Bir çalışmada sepsis hastalarında ciddi laktat artışı (>4 mmol/L) % 78 oranında mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (110).

2.8. Tedavi

2.8.1. Erken Dönem Yönetimi

Sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminde öncelikli olarak hava yolu güvenliğinin sağlanması, hipokseminin düzeltilmesi, sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için venöz erişimin sağlanması önceliklerdir (8, 111). Sepsisli tüm hastalara oksijen desteği verilmelidir. Entübasyon ve mekanik ventilasyon artmış solunum iş yükünden dolayı, sepsis komplikasyonu olarak ensefalopati veya bilinç değişikliği nedeni ile hava yolunu korumak amaçlı gerekebilir (112,113). Sepsis şüphesi olan hastalarda venöz giriş en kısa zamanda yapılmalıdır. Bazı hastalarda, özellikle ilk resüsitasyon için periferik venöz kateter yeterli olabilirken, çoğunluğun seyrinde santral venöz kateter gerekir (7, 114-118). Anamnez ve muayene yanısıra laboratuvar, mikrobiyolojik ve görüntüleme çalışmaları sıklıkla eşzamanlı olarak elde edilir. Bu kısa değerlendirme, şüphelenilen kaynak ve sepsis komplikasyonlarına ait ampirik tedavi ve ek testlere dair ipuçları verir (8, 110, 111, 119,120). Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden

alınan aerobik ve anaerobik kültürler), idrar tahlili ve mikrobiyolojik kültürler (örneğin balgam, idrar, kateter, yara veya cerrahi alan, vücut sıvıları) alınmalıdır..Şüpheli enfeksiyon yerini hedef alan görüntüleme gerekebilir (örn., akciğer filmi, toraks veya batin bilgisayarlı tomografi).

2.8.2. Başlangıçta Resüsitasyon ve Sıvı Tedavisi

Sepsiste ilk resüsitasyonun temel taşı, hızlı perfüzyonun sağlanması ve antibiyotiklerin erken uygulanmasıdır. Sepsisin sebep olduğu hipoperfüzyon resüsitasyonunda, ilk üç saat içerisinde en az 30 mL/kg intravenöz sıvı (dengeli kristalloid veya normal salin) verilmesi önerilir. Ampirik antibiyotik tedavisi enfeksiyona sebep olduğu düşünülen organizmayı ve enfeksiyon alanını hedef alır ve tercihen ilk bir saat içinde uygulanır. SCC kılavuzlarında önerildiği üzere sıvı resüsitasyonunun ilk 6 saati sırasındaki hedefler arasında şunlar vardı (2):

- Santral venöz basınç 8 - 12 mmHg
- Ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg (OAB = $[(2 \times \text{diyastolik}) + \text{sistolik}]/3$)
- İdrar çıkışı ≥ 0.5 ml/kg/saat
- Santral venöz (vena cava superior) veya miks venöz oksijen saturasyonu sırasıyla % 70 ve 65.

Rivers ve arkadaşlarının yayınladığı (7) EGDT protokolü bir önceki kılavuzda önerilmekteydi. Fakat sonrasında yapılan randomize klinik çalışmalarda, bu protokolün mortalitede anlamlı düşüş sağlamadığı gösterildi. 30 ml/kg başlangıç sıvısı, PROCESS (30 ml/kg), ARISE (30 ml/kg) ve PROMISE (2L) çalışmalarındaki hastaların resüsitasyonunda verilen sıvı miktarından hareketle önerilmektedir (116,121,122). Birçok hasta bundan daha fazla sıvıya ihtiyaç duyacağından, sonraki sıvıların hemodinamik ölçümlere göre ayarlanması önerilmektedir. Bu kompleks hastaların tedavisinde anlaşılması gereken en önemli ilkelere biri, tedaviye verilen cevabın detaylı olarak değerlendirilmesi ve devam eden yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmasıdır. Bu değerlendirme, hastanın klinik durumunu (kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve mevcut olduğu gibi diğerlerini) tanımlayabilen mevcut fizyolojik değişkenlerin kapsamlı bir

linik muayene ve değerlendirmesiyle başlamalıdır (8). Son yıllarda ekokardiyografi birçok hekim tarafından kullanılmaya başlanması ile hemodinamik sorunların nedenlerinin daha ayrıntılı bir değerlendirmesi mümkündür. Sıvı yanıtılığının değerlendirilmesi için artık CVP (santral venöz basınç) tek başına önerilmemektedir (123). CVP ve sağ-sol kalp basınçları ve hacimleri gibi statik ölçümler yerine pasif bacak kaldırma, strok volüm ölçümü ile sıvı challenge veya mekanik ventilasyonun sebep olduğu intratorasik basınçtaki değişikliklere sistolik basınç, nabız nasıncı ve strok volüm yanıtı gibi dinamik ölçümler önerilmektedir (124). Beyin veya böbrek gibi kritik organların perfüzyonu otoregölasyon nedeni ile OAB değerinin altında korunabilirken, doku perfüzyonu doğrusal olarak arter basıncına bağımlıdır. Vazopressör ihtiyacı olan septik şok hastalarında 65 mm Hg başlangıç hedef OAB önerilir. Doku hipoperfüzyonu göstergesi olarak, laktatın yüksek olduğu hastalarda resüsitasyonun laktatı normal seviyeye getirmeye yönelik sürdürülmesi önerilir (8).

2.8.2.1 İntravenöz sıvılar

İntravasküler hipovolemi tipiktir ve sepsiste şiddetli olabilir. Sıvı tedavisi iyi belirlenerek ve hızlı bolus infüzyon şeklinde verilmelidir. Volüm durumu, doku perfüzyonu, kan basıncı ve pulmoner ödem varlığı veya yokluğu her bolustan önce ve sonra değerlendirilmelidir. İntravenöz sıvı uygulamaları kan basıncı veya doku perfüzyonu kabul edilebilir düzeye gelene kadar, pulmoner ödem ortaya çıkana kadar veya sıvı tedavisinin perfüzyonu artıramada yetersiz kalmasına kadar tekrarlanabilir (125). Randomize çalışmalar ve metaanalizlerdeki kanıtlara göre sepsis ve septik şoklu hastalarda kristaloid solüsyonlar ve albümin solüsyonları arasında fark saptanmamıştır, ancak pentastarch veya hidroksetil-starchın potansiyel zararları saptanmıştır(126-135). Başlangıç tedavisi için kristalloidler önerilmektedir. Hiperonkotik starch solüsyonlarının verilmesi önerilmemektedir(136). Çok miktarda kristalloid alanlarda albümin tedaviye eklenebilir. Kristalloid sıvılardan en çok tercih edilen izotonik salin solüsyonudur ancak yüksek dozlarda verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoza bağlı akut böbrek hasarını arttırdığı ve mortaliteyi yükselttiği görülmüştür. Dengeli tuz solüsyonlarının (Ringer's laktat, Hartmann solüsyonu) kullanımı giderek artmaktadır ancak bu solüsyonlar da metabolik sorunlara neden olabilmektedir.

2.8.3. Antimikrobiale tedavi

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda enfeksiyon odağının belirlenmesi veya enfeksiyonun dışlanması ve şokun muhtemel nedeni olabilecek damar yollarının çıkartılması önerilmektedir. Hem sepsis hem de septik şok için tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve bir saat içerisinde intravenöz antimikrobiyal başlanması önerilmektedir. Sepsis veya septik şokun varlığında, uygun antimikrobiyallerin uygulanmasında her saat gecikme, mortalite de ölçülebilir bir artış ile ilişkilendirilmektedir (137,138). Noninfeksiyöz inflamatuvar durumları olan hastalarda (ciddi pankreatit, yanık vb) sistemik antimikrobiyal profilaksi önerilmemektedir (139,140). Septik şok başlangıç tedavisinde, olası etken bakteriyel patojene karşı en az iki farklı antimikrobiale sınıftan ampirik antibiyotik kombinasyon tedavisi önerilmektedir (141,142). Şok olmaksızın bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonun devam tedavisi için rutin kombinasyon tedavisi verilmemesi önerilmemektedir (142-144). Nötropenik hastalarda sepsis ve bakteriyemi tedavisi için rutin olarak kombinasyon tedavisi kullanılmaması önerilmektedir (145,146). Septik şokun başlangıç tedavisinde kombinasyon tedavisi kullanıldığında klinik düzelme ve veya enfeksiyonun şiddetinde azalma olduğunun ilk birkaç günde izlenmesinden sonra kombinasyon tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir. Bu öneri hem hedefe yönelik (kültür pozitif enfeksiyonlar) hem de ampirik (kültür negatif enfeksiyonlar) kombinasyon tedavisini kapsamaktadır (147-152). Sepsis ve septik şok ile ilişkili ciddi enfeksiyonların hemen hemen hepsi için 7 ile 10 gün süresince antimikrobiyal tedavi tavsiye edilmektedir. Yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, stafilokok aureus bakteriyemisi, bazı fungal ve viral enfeksiyonlar veya nötropeni gibi immun yetmezliği olan hastalarda daha uzun süre antibiyotik tedavisi önerilmektedir (153-155). Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavinin azaltılması için günlük değerlendirme önerilmektedir (156,157). Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavinin süresinin kısaltılmasını desteklemek için ve başlangıçta sepsis olduğu düşünülen, ancak sonradan enfeksiyon için klinik kanıtların sınırlı olduğu hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesini desteklemek için prokalsitonin düzeylerinin kullanılabilir (158-160).

2.8.4. Vazoaktif tedavi ve kortikosteroid

Vazoaktif tedavi ihtiyacı olan tüm hastalarda arteriyel kateter yerleştirilmeli ve iyileşme sağlandığında mümkün olan en kısa sürede çekilmelidir. Birinci seçenek vazopressör olarak norepinefrin önerilmektedir. Norepinefrin dopamine kıyasla daha potentdir ve septik şoka bağlı hipotansiyonu düzeltmekte daha etkilidir. OAB'ı hedeflenen düzeye yükseltmek yada norepinefrin dozunu azaltmak amacıyla tedaviye epinefrin veya vazopressin eklenmesi önerilmektedir (161). Norepinefrine alternatif vazopressör ajan olarak dopamin kullanılması sadece seçilmiş hastalarda tavsiye edilir (ör. taşiaritmi riski düşük olan veya rölatif bradikardisi olan hastalar)(162). Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmaması önerilir (163,164). Yeterli sıvı yüklemesi ve vazopressör ajana rağmen inatçı hipotansiyonu olan hastalarda dobutamin kullanılması tavsiye edilir (165-167). Septik şok hastalarının tedavisinde yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi hemodinamik stabiliteyi sağlayabiliyorsa intravenöz hidrokortizon kullanılmaması önerilir. Eğer bu hedefe ulaşılamıyorsa, 200 mg/gün hidrokortizon intravenöz önerilir(168-170).

2.8.5. Diğer tedaviler

Yoğun bakım hastaları derin ven trombozu(DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) için yüksek risk taşır. Sepsis ve septik şok hastaları bu komplikasyon için yüksek risklidir. Vazopressör kullanımı riski artırır. Kontrendikasyonu olmayan tüm durumlarda unfraksiyone heparin yada düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi yapılmalıdır (171). Farmakolojik venöz tromboemboli profilaksisi kontrendike olduğunda mekanik (kompresyon çorabı vb.) profilaksi önerilir(172).

Klinik önemli GİS kanama gelişimi için risk faktörü olmayan yoğun bakım hastalarında rutin stres ülser profilaksisi önerilmemektedir(173). Stres ülser profilaksisi endike olduğunda, proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılması tavsiye edilir (171,174).

Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalar enteral olarak beslenebiliyorsa, tek başına erken parenteral beslenme veya enteral beslenme ile kombine olarak parenteral beslenme verilmemesi önerilmektedir. Enteral olarak beslenebilecek sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda açlık veya sadece iv glukoz yerine erkenden enteral

beslenmeye başlanması tavsiye edilir. Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda hem erken trofik/hipokalorik hem de erken tam enteral beslenme tavsiye edilir; başlangıç stratejisi trofik/hipokalorik beslenme ise, hasta toleransına göre beslenme enterale ilerletilmeli (175-178).

2.9. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu

Kan transfüzyonu 20. yüzyılın başında kan grubu antijenlerinin, tipleme yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırmasının keşfi ile tıptaki uygulama alanına girmiştir (179). Daha sonra zenginleştirilmiş antikoagülanların, kanın fraksiyonasyonuna olanak sağlayan biyolojik olarak uygun plastik torba sisteminin ve hastalık geçişini önlemek için birçok testin keşfiyle kan komponent kullanım kavramları gelişmiştir. Kan transfüzyonu terimi kan bileşenlerinin; tam kan, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu, kriyopresipitat, koagülasyon faktörleri ve benzerlerinin hastaya verilmesini içerir. Kan toplama setleri kapalı bir sistem olarak kabul edilir ve setler donör flebotomisi için sadece iğnenin ucundan açılır. Kan torbasının girişleri açıldığında, o ünite artık açık bir sistem haline dönüşür. Bu nedenle olası bakteri kontaminasyonunu önlemek için kan 4 saat içinde transfüze edilmelidir (180). Bakteri kontaminasyonu riskinden dolayı, herhangi bir kan komponenti açık bir sistemde hazırlanmışsa ve 4 °C’de saklanıyorsa raf ömrü maksimum 24 saat; oda ısısında ise 4 saattir.

2.9.1. Kan Bileşenleri

2.9.1.1. Tam Kan

Donörden alındıktan sonra işlem görmeksizin kullanılan kandır. Ortalama hacmi 450 mL (\pm %10)’dir. Tam kanın içeriği başlıca eritrosit, trombosit, plazma ve pıhtılaşma faktörlerinden meydana gelmektedir. Bir ünite tam kanda yaklaşık 200 mL eritrosit, 250 mL plazma ve 63 mL antikoagülan (CPD/CPDA) bulunmaktadır. Saklanma süresi kullanılan antikoagülan ve koruyucu solüsyonun özelliğine göre 21-42 gün arasında olup, 1-6 °C arasında kan bankasında bulunan kan dolaplarında saklanır. Ortalama hematokrit %36-40 kabul edildiğinde 1 Ü tam kan transfüzyonu hematokriti % 3, hemoglobini 1 g/dL artırır (179). Günümüzde tam kan nadiren kullanılmaktadır. Başlıca endikasyonları arasında pediatrik hastalarda exchange amaçlı olarak, açık kalp

cerrahi operasyonları ve total kan volümünün %30 üzeri kaybı ile karakterize aşırı miktarda kan kayıplarında yerine koyma amaçlı olarak kullanılması sayılabilir. 24 saatten daha kısa süre beklemiş tam kana “Taze Tam Kan” denir. Vericiden alınan tam kanın saklama dolabına girmeden 6-8 saat içinde (24 saat içinde) hastaya verilmesidir. Hastanın eş zamanlı olarak O₂ taşıma kapasitesinin artırılması, volüm açığının kapatılması ve hemostazın sağlanması amacıyla donörden alınan kan bu amaçla dolaba girmeden 6-8 saat içinde kullanılabilir.. Volüm yüklenmesi, trombosit ve lökosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon, plazma içeriğine bağlı olarak allerjik reaksiyon görülme sıklığının artması tam kan transfüzyonunun başlıca dezavantajları arasında sayılmaktadır (181).

2.9.1.2. Eritrosit süspansiyonu

Tam kanın trombositten zengin plazma kısmının ayrıştırılması (200-250 ml) ile elde edilir. Bu işlem için tam kan torbasına bağlı ikinci bir torba daha bulunmalıdır. Bir santrifüj ve ekstraktör yardımıyla ilk torbada sadece eritrosit süspansiyonu, ikinci torbada plazma kalır. Farklı antikoagülan solüsyonlarla karıştırılarak 1-6 °C’de alarmlı, ısı kontrollü, onaylı bir kan merkezi dolabında saklanmalıdır. SAG-M, adsol, nütrixel ve optisol gibi koruyucu solüsyonlu eritrosit süspansiyonlarının hematokriti %55-60, saklama süreleri 42 gündür. CPDA-1’de muhafaza edilenlerin ise hematokritleri %70-80 olup 35 gün saklanabilir. CPD’de saklananların hematokritleri CPDA-1’de saklananlara benzer ama raf ömürleri 21 gündür. 50–100 ml serum fizyolojik ile dilüe edilip yavaş akım hızında verilmelidir. Ringer laktat veya dekstroz ile birlikte verilmemelidir. Kanaması olmayan bir erişkinde bir ünite eritrosit süspansiyonu hematokriti %3, hemoglobini 1g/dL artırır. Bir ünite eritrosit süspansiyonunda yaklaşık 200 mL eritrosit, 20-30 mL plazma, 1x10⁹ lökosit, 45 gr hemoglobin, 200 mg demir ve 63-100 mL antikoagülan/koruyucu solüsyon bulunmaktadır. Eritrosit süspansiyonları sadece oksijen taşıma kapasitesinde ve eritrosit kitlesinde artışa gereksinimi olan normovolemik hastalarda anemi tedavisi için endikedir. Böbrek yetmezliği veya malignite nedeniyle oluşan kronik anemili hastalar bu grubu oluşturur. Her hastanın transfüzyon gereksinimi daha önceden belirlenmiş hemoglobin ve hematokrit değerine göre değil, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir.. Eritrosit transfüzyonuna ve ürün çeşitlerine karar verirken; mevcut hastalık, hastanın mevcut klinik durumu, hastanın mevcut laboratuvar verileri, eşlik eden diğer klinik durumlar ve planlanan

tedavilerin bilinmesi gereklidir. Eritrosit süspansiyonunun taze, yıkanmış, lökositten fakir, ışınlanmış ve dondurulmuş olmak üzere çeşitli türleri bulunmaktadır:

1. Taze eritrosit süspansiyonları: Başlıca endikasyonu orak hücreli anemi ve talasemi gibi hastalıklarda eritrosit değişimi uygulamasıdır. Yeterli O₂ taşıma kapasitesini sağlamak ve iki eritrosit değişimi arasındaki süreyi mümkün olduğunca açmak için taze eritrosit süspansiyonu (< 7 gün) kullanılmalıdır.

2. Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonları: Eritrosit süspansiyonları içerisinde bulunan lökositlere bağlı olarak febril komplikasyonlar, alloimmünizasyon, akciğer hasarı ve sitomegalovirus enfeksiyonu geçişi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Kök hücre alıcıları, akut lösemiler, kronik lösemiler, aplastik anemi, konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları, konjenital immün yetmezlik sendromları, kök hücre nakli yapılmasının söz konusu olabileceği hematolojik hastalarda lökosit azaltılması istenir.

3. Yıkanmış eritrosit süspansiyonları: IgA eksikliği ve anafilaksi/ciddi alerjik reaksiyonlarda tercih edilir. Ancak T-aktivasyon sendromu, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve neonetal/intrauterin transfüzyonlarda da kullanılabileceği bildirilmektedir (182,183). Normal ünitelerden daha az eritrosit içerdiklerinden istenen hematokrit düzeyine ulaşmak için daha fazla üniteye gereksinim duyulabilir.

4. Işınlanmış eritrosit süspansiyonları: Allogeneik kök hücre alıcıları, allogeneik kök hücre vericileri, otolog kök hücre nakli hastaları, hematolojik malignite (akut lösemiler, kronik lösemiler, miyeloid displastik sendrom, Hodgkin lenfoma, pürin analogları ile tedavi edilen hastalar, konjenital immün yetmezlik hastaları) (184). Dondurulmuş eritrosit süspansiyonları: Amaç nadir bulunan kan gruplarını gerektiği zaman kullanabilmektir.

2.9.1.2.1 Eritrosit transfüzyon endikasyonları

Ana koşul; eritrosit kitlesindeki azalmaya bağlı olarak oksijen taşıma kapasitesinde düşme ve bununla ilgili belirtilerin oluşmasıdır. Bu belirtiler arasında; taşikardi, yorgunluk, takipne, serebral hipoksiye bağlı belirtiler, angina pectoris, kalp yetmezliği sayılabilir.

-Cerrahi öncesi aneminin düzeltilmesi:Genel olarak Hb değeri 10g/dL veya üzeri olan hastalardan çok az bir kısmı transfüzyon ihtiyacı gösterir. Hb değeri 7g/dL veya altında olan hastaların çoğunda ise transfüzyon gereksinimi olur. Kan transfüzyonuna karar verirken Hb değerinin yanında; hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, aneminin süresi, periperatif kan kaybı olasılığı, operasyonun türü ve süresi göz önünde bulundurulmalıdır.

-Kronik anemiler: Eğer hastada oksijen taşıma kapasitesinde düşmeye bağlı belirtiler yoksa ve Hb düzeyi hematik ilaçlarla (demir, folik asit, vitamin B12 vs.) düzelebiliyorsa transfüzyon yapılmaz. Aplastik ve hipoplastik anemi, lösemi, miyelodisplastik sendrom, konjenital hemolitik anemiler, talasemi, orak hücreli anemi, eritropoetin tedavisine cevap vermeyen KBY anemisi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı anemilerde kan transfüzyonu yapılabilir

-Hiperlaktemi ya da Vo_2 100 ml/dk/m² veya yeterli kan volümüne rağmen koroner ya da serebrovasküler iskemi gibi yetersiz doku oksijenizasyonu bulgusu varlığı, oksijen ekstraksiyonunun %50 veya üzerinde olması kan transfüzyonu endikasyonlarıdır (185,186).

-Bazı özel klinik durumlarda Orak hücreli anemi gibi kan transfüzyonu ve/veya eritrosit exchange tedavisi uygulanır. Talasemi de önerilen güncel tedavi; tanı konulur konulmaz transfüzyona başlanmasıdır. Hb düzeyini ortalama 10-12 gr/dL civarında tutmaya yönelik hipertransfüzyon tedavisi uygulanabilir.

2.9.1.3. Trombosit süspansiyonları

Tam kandan santrifüjleme yöntemiyle veya donörlerden aferez cihazları kullanılarak elde edilir. 20-24°C'de 5 gün depolanabilir. Dondurulmamalı, altı saat içinde, mikroagregat filtreler kullanılmadan verilmelidir. Transfüze edilen trombositlerin ömrü 1-7 gün kadardır.

2.9.1.3.1. Trombosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları:

1.Trombositopeni:

– Kanama veya pıhtılaşma bozukluğu yoksa trombosit sayısı <10.000/mm³

- Kanaması olmayan fakat pıhtılaşma bozukluğu olanlarda trombosit sayısı <20.000/mm³
- Kanaması olan, DIK gelişen, cerrahi bir işlem uygulanacak hastalarda trombosit sayısı <50.000/mm³
- Göz veya beyin ameliyatı yapılacak hastalarda trombosit sayısı <100.000/mm³
- Masif kan transfüzyonu

2. Trombosit fonksiyon bozuklukları:

- Konjenital trombosit fonksiyon bozukluğu
- İlaçlar (aspirin, tiklodipin, klopidogrel vs)
- Kardiak by-pass
- Metabolik bozukluk: böbrek ve karaciğer yetmezliği

2.9.1.4. Taze donmuş plazma

Tam kanın kısa süre içinde +2-6 C°'de santrifüj edilmesi ve altı saat içinde en az -18 C°'de dondurulmasıyla taze donmuş plazma (TDP) elde edilir. İçinde koagülasyon faktörleri, immünglobulinler ve albümin bulunur. Ayrıca, ürün içerisinde labil koagülasyon faktörlerinin (FV ve FVIII) aktiviteleri korunmuştur.:

2.9.1.4.1 TDP Transfüzyon Endikasyonları (184,187)

1. Multipl pıhtılaşma faktör eksiklikleri

- Kronik karaciğer hastalığı
- Kumadin over dozu
- Masif transfüzyon
- DIC

2. Vitamin K eksikliği

3. İzole faktör eksiklikleri (FXI)
4. Trombotik trombositopenik purpura
5. Hemorajik şok
6. Geniş yanık
7. Antirombin 3 eksikliği

Taze donmuş plazma kullanılmaması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- Volüm genişletmek amacıyla
- Yalnızca uzamış PTT PT değerlerini düzeltmek amacıyla
- Heparin etkisini tersine çevirmek amacıyla
- Spesifik faktör konsantrelerinin varlığında (FVII ve FIX)
- Kardiyopulmoner bypass sonrası profilaktik amaçla
- Nutrisyonel destek amacıyla
- Albümin düzeylerini yükseltmek amacıyla
- Protein kaybını yerine koymak amacıyla

2.9.1.5. Kriyopresipitat

TDP'nin 1-6°C'de gece boyunca yavaş yavaş eritilmesi ve santrifüj ile süpernatanın ayrıştırılması sonucu kalan 10-15 cc peltensisi kısma kriyopresipitat adı verilir. Hemen dondurulur ve TDP gibi saklanır. Kullanım için plazma çözücülerde çözündürülür ve 6 saat içinde kullanılmalıdır. Ürün içerisinde; 150-300 mg fibrinojen, 80-120 Ü FVIII, 40-60 IU FXIII ve 80-120 IU vWF bulunur. İçeriği açısından TDP'dan farkı olmayan bu ürünün tek avantajı hacminin azlığıdır. Eritildikten sonra 6 saat içinde infüze edilmelidir (+20-24°C'de). Kriyopresipitat üniteleri havuzlanmış ise 4 saat içinde kullanılmalıdır. Işınlama ve filtrasyon önerilmez (184).

2.9.1.5.1. Kriyopresipitat Transfüzyon Endikasyonları

1. İnvaziv işlem uygulanacak veya kanaması olan ve fibrinojeni <100 mg/dL olan hastalar
2. Disfibrinojenemi
3. DDAVP'nin etkili olmadığı, kanaması olan veya invaziv işlem uygulanacak olan Vwh
4. FXIII veya FXIII eksikliği olan kanamalı veya invaziv işlem uygulanacak hastalar
5. Üremiye bağlı trombosit fonksiyon bozukluğu olan kanamalı veya invaziv işlem uygulanacak hastalar

2.9.1.6. Granülosit transfüzyonu

Donörlerden aferez yöntemi ile elde edilir. 200-300 cc plazma ile karıştırılır. Tam kan süspansiyonundan "buffy coat" olarak da yeni doğanlar için hazırlanabilir. Granulosit süspansiyonlarının; hazırlanmasının güç olması, yüksek dozda kullanım gerekliliği, maliyetinin yüksekliği ve ciddi yan etkileri nedeni ile kullanım alanları oldukça sınırlıdır.

2.9.2. Sepsis ve Septik Şokta Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu

2.9.2.1. Eritrosit Süspansiyonu

Yoğun bakım hastalarında eritrosit süspansiyonu transfüzyonları için endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (188):

- Hemodinamik stabiliteyi bozan akut kanama (hemorajik şok)
- Yetersiz oksijen sunumuyla beraber olan akut kanama (soğuk vazokonstrikte deri, huzursuzluk, oligüri veya anüri, laktik asidoz, 0,3'ten büyük oksijen ekstraksiyon oranı ve/veya 10-12 ml / kg / dk 'dan az oksijen iletimi)
- Hemoglobin <7 g/dL

Kısıtlı transfüzyon YBÜ'deki hemodinamik olarak stabil hastalar için güvenli gözükmektedir. YBÜ'deki hemodinamik olarak stabil hastalar için 7g/dl eşik değerinin kullanılması Transfusion Requirements in Critical Care çalışmasına ait veriler ile desteklenmiştir (189). Bazı çalışmalardaki sonuçlara göre YBÜ hastalarında iskemik kalp hastalığı olan hastalar haricinde kısıtlı eritrosit transfüzyon stratejisi uygulanması en az liberal transfüzyon stratejisi kadar etkili ve olasılıkla ondan daha iyidir (190,191). Sepsisli hastalarda eritrosit transfüzyonu için ideal eşik değer bilinmemektedir (192). Ancak ağır hipoksi, kanama veya iskemik kalp hastalığı yoksa Hb eşik değeri olarak 7g/dL alınması ve transfüzyon hedefinin hemoglobini 7-9g/dL arası tutmak olması gerektiği 2012 SCC' de önerilmiştir. Hedefe yönelik erken tedavi ScvO₂ 'yi yükseltmek için eritrosit transfüzyonlarını agresif bir şekilde kullanarak fayda sağlamıştır (7). Yoğun bakım hastalarında transfüzyona daha temkinli yaklaşmak gerekmektedir(190).Klinik sonuçlar eritrosit transfüzyonunun ne zaman yapıldığı ile ilişkili olabilir. Eritrosit transfüzyonlarının aşikâr faydası diğer girişimlere bağlı olabilir (7). Altta yatan koroner arter hastalığı kısıtlı kan transfüzyon ilkelerine ait kişisel toleransı etkileyebilir (192).

2.9.2.2. Trombosit Süspansiyonu

Sepsisli hastalardaki trombositopeni azalmış trombosit üretiminin farklı patofizyolojisi ve artmış trombosit kullanımına bağlıdır. Sepsisli hastalarda kanama riskini artırabilecek ve daha yüksek trombosit sayısı ihtiyacını gerektirecek faktörler sıklıkla bulunmaktadır. Sepsis ve septik şokta belirgin kanama yok ise trombosit değeri < 10.000/mm³, hastada kanama riski var ise trombosit değeri <20.000/mm³ sınırında profilaktik trombosit süspansiyonu transfüzyonu önerilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv prosedürler için daha yüksek trombosit düzeyleri 50.000/mm³ tavsiye edilir (193-200).

2.9.2.3. Taze Donmuş Plazma

Kanama veya invaziv prosedür planı yok ise, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için taze donmuş plazma kullanılmaması önerilir. Yoğun bakım hastalarındaki klinik sonuçlara TDP'nin etkisi klinik çalışmalarla araştırılmamıştır ancak koagülasyon faktörlerinin azaldığına dair kanıt varsa (PT, INR veya PTT'de artış) ve aktif kanama varsa veya cerrahi veya invazif işlemler öncesinde önerirler. Ayrıca kanaması olmayan

ve hafif bozukluğu olan hastalarda TDP verilmesi protrombin zamanını düzeltmede genellikle başarısız olur. Yine kanamayan hastada daha ağır pıhtılaşma anormalliklerinin de düzeltilmesinin faydalı olduğuna dair hiçbir çalışma öneride bulunmamıştır. Kısaca TDP'nin kanama yokluğunda veya yapılması planlanan invazif işlem yoksa sadece pıhtılaşmaya ait laboratuvar bulgularını düzeltmek için verilmesi önerilmez (201).

2.9.2.4. Eritropoetin

Sepsis ilişkili aneminin tedavisinde eritropoietin kullanılmaması önerilir (202,203).



3. MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta Populasyonunun Belirlenmesi

Bu prospektif tanımlayıcı çalışmaya 15.08.2016 - 15.04.2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi' nde takip edilen, 18 yaş ve üzeri, YBÜ' nde 48 saat ve daha fazla yatmış, sepsis/septik şoktaki hastalar, kendilerinin veya birinci derece yakınlarının onamı alındıktan sonra dahil edilmişlerdir. 18 yaş altı, Gastrointestinal Sistem Kanaması olan, YBÜ' nde 48 saatten daha az yatan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan onay (Etik Kurul No:2016/477 Tarih:12.08.16) alınmıştır.

3.2. Tanımlar

Sepsis tanısı için Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası 2016 Rehberi'nde (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016) belirlenmiş standart sepsis kriterleri kullanılmıştır. Sepsis tedavisi Surviving Sepsis Campaign 2016 rehberine uygun olarak, aynı zamanda hastanın klinik tablosu göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması

Hastaların sepsis/septik şok tanısı aldığı ilk 24 saat içerisinde demografik bilgileri, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), yatış tarihleri, komorbid hastalıkları, YBÜ'ye yatış nedenleri, YBÜ'ye geldikleri yer, enfeksiyon odakları, laboratuvar değerleri kaydedildi. Bu hasta grubunda kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlarda

transfüzyon endikasyonları kaydedildi. Kaydedilen bu parametreler ile ilgili ayrıntılar aşağıda özetlenmiştir:

- YBÜ' ye yatış sebebi olarak solunum yetmezliği, metabolik bozukluklar(böbrek yada karaciğer kaynaklı), postoperatif hasta, sepsis, septik şok, nörolojik bozukluklar, travma, kardiyak arrest, diğer nedenler kaydedildi.

- Komorbid hastalıklar ayrıntılı olarak kaydedildi, komorbiditelerin değerlendirilmesi

için kullanılan Charlson Komorbidite İndeksi de kayıtlara eklendi (Ek tablo 1).

-Hastaların YBÜ'ne geldikleri yer acil servis, servis, diğer hastane olarak kaydedildi. Hastaların sepsis yada septik şok tanısı aldıktan sonraki çalışmaya alındıkları saat ve çalışmada kaldıkları gün sayıları kaydedildi. Hastaların çalışmaya alındıklarındaki sepsis durumu sepsis yada septik şok olarak kaydedildi.

- Enfeksiyon odakları olarak akciğer enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu olarak belirlendi.

- Hastaların invaziv mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise uygulandığı süre gün olarak kaydedildi.

- Laboratuvar bulguları olarak, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, protrombin zamanı(PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT), international normalized ratio (INR), kan gazı değerleri kaydedildi.

-Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar ve verilme endikasyonları kaydedildi. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastalara endikasyonlar; hipotansiyon, taşikardi, hemoglobin düşüklüğü, vazopressör ihtiyacını azaltmak ve diğer endikasyonlar olarak belirlendi. Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için trombositopeni, ateşin eşlik ettiği trombositopeni, kanama ihtimali, invaziv işlem öncesi, trombosit fonksiyon bozukluğu ve diğer endikasyonlar olarak belirlendi. TDP transfüzyonu için PT aPTT INR yüksekliği, kanama ihtimali, invaziv işlem öncesi, masif transfüzyon, plazma exchange, karaciğer hastalığı, faktör eksikliği, antitrombin 3 eksikliği ve diğer endikasyonlar olarak belirlendi. Kriyopresipitat transfüzyonu PT

aPTT INR yüksekliği, kanama ihtimali, invaziv işlem öncesi, masif transfüzyon, hipofibrinojenemi ve diğer endikasyonlar olarak belirlendi.

- Hastaların yatışında APACHE II skoru hesaplandı, günlük olarak SOFA, GKS, sepsis durumları (sepsis, septik şok gibi) kaydedildi. APACHEII skoru, SOFA, GKS tablosu kayıtlara eklendi (Ek tablo2, Ek tablo3, Ek tablo4)

- Hastaların YBÜ 'nde kalış gün sayısı, hastanede kalış toplam gün sayısı kaydedildi.

3.4.Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Bütün analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 22.0 software; Chicago, IL, USA) istatistik programları kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren kantitatif değerkenlerin ortanca değerleri, minimum, maksimum değerleri ortalama ve standart sapmaları hesaplanmış, sonuçlar ortalama \square standart sapma (SS), ortanca (min maks) olarak belirtilmiştir. Kalitatif değerkenler frekans ve yüzde olarak tanımlanmıştır. Kategorik değerkenlerin karşılaştırması için "Ki-kare testi", sürekli değerkenlerin karşılaştırması için "independent samples t-test" ve "Mann Whitney U test" kullanılmış; $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

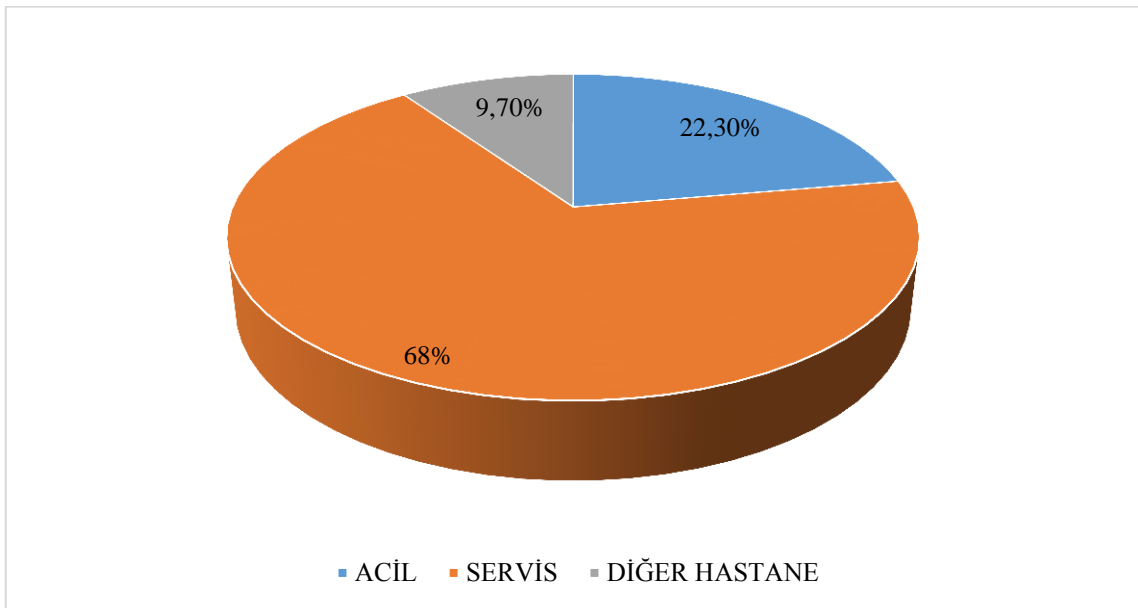
3.5. Sonlanım Noktası

Hastaların sonlanım noktası ölüm, devir ve taburculuk olarak kaydedildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi 18 yataklı servis ile hizmet vermektedir. Çalışmaya 15 Ağustos 2016-15 Nisan 2017 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, sepsis ve septik şok tanısı alan, 18 yaş ve üzeri 103 hasta alındı. Hastaların %56 (58 hasta)'sı erkek, %44 (45 hasta)'ü kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 60.9 ± 17.2 yıl olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş ortalaması 62.9 ± 18.9 , erkek hastaların yaş ortalaması 59.3 ± 15.7 olarak bulundu. Hastaların BMI bakıldığında ortalamaları 28.0 ± 6.8 olarak bulundu.

Hastaların YBÜ'ne geldikleri yerler en sık %68 oranı ile servis olarak tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Geldiği Yerler

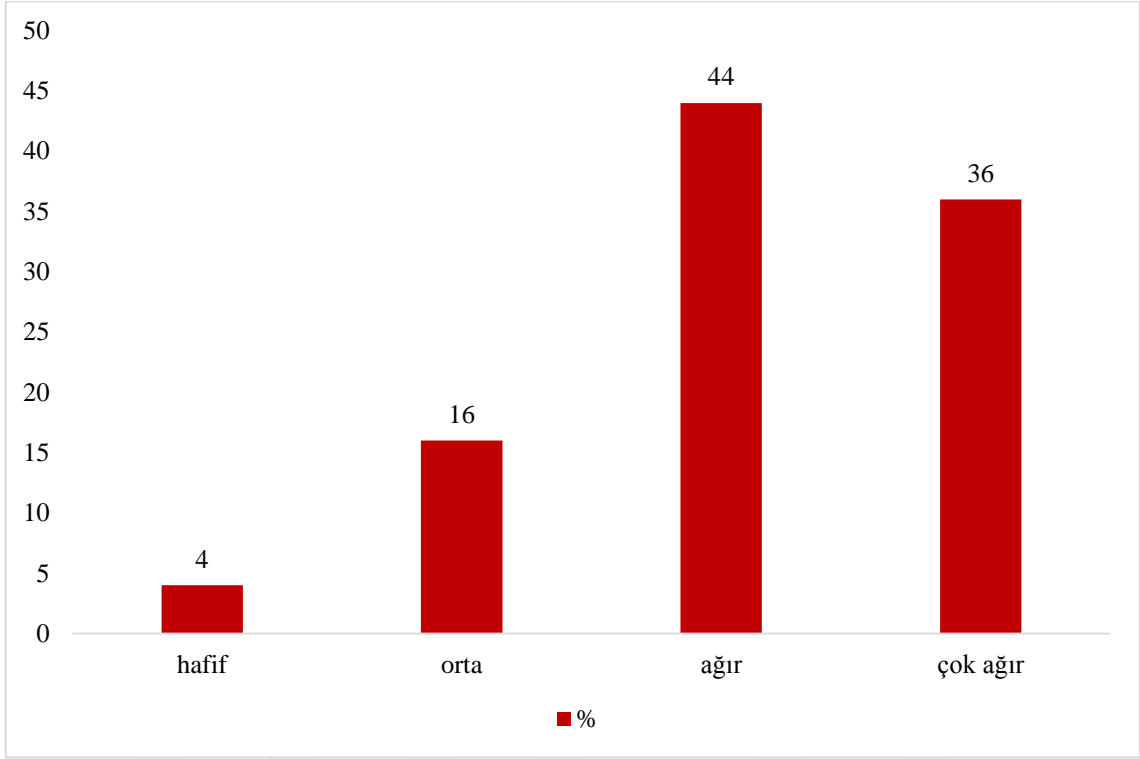
Hastaların YBÜ' ne yatış nedenlerine bakıldığında en sık neden sepsis (%53, 55 hasta), 2.sık neden solunum yetmezliği (%50, 52 hasta) olarak bulundu.

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde komorbid hastalıklardan en sık hipertansiyon (%53, 55 hasta), 2.sık neden Diabetes Mellitus (%35, 36 hasta) olarak bulundu. Hastaların komorbid hastalıklarının ayrıntılı listesi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Komorbid Hastalıklarının Listesi

HASTALIKLAR	n	(%)
Hipertansiyon	55	(% 53)
Diabetis Mellitus	36	(% 35)
Koroner Arter Hastalığı	29	(% 28)
Lösemi	19	(% 18)
Orta - Ağır Böbrek Yetmezliği	18	(% 18)
Metastatik Solid Tümör	15	(% 15)
Serebrovasküler Hastalık	12	(% 12)
Kronik Akciğer Hastalığı	12	(% 12)
Herhangi Bir Tümör	11	(% 11)
Kalp Yetmezliği	10	(% 10)
Lenfoma	9	(% 9)
Orta – Ağır Karaciğer Hastalığı	6	(% 6)
Hafif Karaciğer Hastalığı	6	(% 6)
Bağ Doku Hastalığı	6	(% 6)
Demans	2	(% 2)
Ülser	1	(% 1)
Periferik Vasküler Hastalık	1	(% 1)

Hastaların Charlson Skorlama İndeksler 'i hafif, orta, ağır, çok ağır olarak kategorize edilmiş olup en sık ağır (% 44) olarak tespit edildi.(Şekil 2)



Şekil 2. Ağırlık Derecesine Göre Charlson Skorlama İndeksi

Hastalar, YBÜ' nde yatıp sepsis veya septik şok tanısı aldıktan sonra 6 (1 – 22) saat sonra çalışmaya alındı. Hastalar 6 (3-26) gün boyunca sepsis veya septik şok olarak takip edildi. Çalışmaya alınan hastalar değerlendirildiğinde % 63 (65 hasta) ' ünde ilk çalışma anında sepsis tanısı, % 37 (38 hasta) ' sinde ise septik şok tanısı mevcuttu. Hastaların en sık sepsis odağı % 63 (65 hasta) oranla akciğer enfeksiyonu olarak bulundu.

Hastaların APACHE II skoru 23.2 ± 4.1 olarak hesaplandı. Hastaların YBÜ' nde bakılan 1. gün GKS 10.2 ± 5.0 olup, 1. gün SOFA değeri 9.0 ± 3.4 idi. Hastaların YBÜ' nde takip edildip çalışmadan çıkarıldıkları gün bakılan GKS 7.0 ± 4.9 olup, çıkış SOFA değeri 11.8 ± 5.1 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların % 77 (79 hasta) ' sine invaziv mekanik ventilasyon uygulandı ve bu hastalar ortanca 3(0 - 38)gün mekanik ventilasyonda takip edildi.

Hastaların yoğun bakım kalış gün sayısı 6 (3- 39gün), hastanede kalış gün sayısı 15 (3- 98 gün) gün idi. Hastaların demografik verileri ayrıntılı olarak aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3)

Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Bilgileri

DEĞİŞKEN	DEĞER
Yaş, yıl ± SD	60.9 ± 17.2
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	58 (56)
Kadın	45 (44)
Yatış Nedeni, n (%)	
Sepsis	55 (53)
Solunum Yetmezliği	52 (51)
Septik Şok	32 (31)
Metabolik Bozukluk (Karaciğer, böbrek)	14 (14)
Kardiak Arrest	7 (7)
Nörolojik Bozukluklar	6 (6)
Postoperatif Hasta	4 (4)
Travma	2 (2)
Diğer	5 (5)
BMI, ± SD, kg / m²	28.0 ± 6.8
Sepsis Odağı, n (%)	
Akciğer Enfeksiyonu	65 (63)
Kateter Enfeksiyonu	10 (10)
Üriner Sistem Enfeksiyonu	8 (8)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	5 (5)
Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	1 (1)
Diğer	14 (13)
Çalışma Gün Sayısı, gün, (min- max)	6 (3-26)
Sepsis Tanısı Konulduktan Sonra Çalışmaya Alındığı Saat, saat,(min- max)	6 (1-22)
APACHE II, ± SD	23.2 ± 4.1
Mekanik Ventilasyon, n(%)	79 (77)
MV uygulama süresi, gün,(min-maks)	3 (0 – 38)
YBÜ'de takip süresi, gün,(min-maks)	6 (3 – 39)
Hospitalizasyon süresi, gün, (min-maks)	15 (3 -98)
GKS (1.gün) ± SD	10.2 ± 5.0
SOFA (1. gün) ± SD	9.0 ± 3.4
YBÜ Mortalite, n(%)	89 (86)

Hastaların %86 (89 hasta) ' sı öldü. Ölen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında 60.7 ± 16.7 yıl olarak bulundu. Başka servise devir yapılan hastaların yaş ortalaması 61.7 ± 20.5 yıl olup hastaların son durumları ile yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (p 0.14). Ölen hastaların % 61 'i (54 hasta) erkek, %39 (35 hasta)'u kadın cinsiyette olup cinsiyetle hastaların son durumu kıyaslandığında anlamlı farklılık bulundu (p 0.024).

Hastaların çalışmaya alındığı gün bakılan labaratuvar değerleri aşağıdaki tabloda ayrıntılı gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Labaratuvar Değerleri

DEĞİŞKEN	Genel	Kan ürünü verilen	Kan ürünü verilmeyen
Beyaz Küre Sayısı, (min –max), $10^3/\mu\text{L}$	11000 (50 -98000)	8500 (50- 98000)	13925 (2100- 30000)
Hemoglobin \pm SD, g/Dl	10.0 ± 2.3	9.2 ± 2.2	11.6 ± 1.8
Platelet Sayısı, (min – max), $10^3/\mu\text{L}$	135000 (6000 – 743000)	101000 (6000-569000)	157000 (20300-743000)
pH \pm SD	7.38 ± 0.1	7.37 ± 0.1	7.39 ± 0.1
HCO₃ \pm SD, mmol/L	19.2 ± 7.6	19.4 ± 6.3	19.1 ± 9.9
Laktat, (min-max), mmol/L	2.2 (0.5- 10.3)	2.2 (0.5- 10.3)	2.1 (0.8-9.6)
pO₂ \pm SD, mmHg	92.2 ± 30.4	95.0 ± 33.0	87.1 ± 24.7
sO₂ \pm SD	94.5 ± 3.7	94.4 ± 3.9	94.8 ± 3.4
pCO₂ \pm SD, mmHg	32.4 ± 12.3	32.9 ± 12.9	31.6 ± 11.3
PT \pm SD, SEC	19.6 ± 13.2	19.9 ± 12.3	19.1 ± 15.0
aPTT \pm SD, Sec	43.1 ± 23.3	44.8 ± 25.3	40.1 ± 19.3
INR \pm SD, INR	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.7	1.6 ± 1.1

Çalışmaya alınan hastaların % 65 (67 hasta) ' ine kan ve kan ürünü transfüzyonu yapıldı. En sık verilen kan ürünü 167 adet verilen eritrosit süspansiyonu olarak bulundu. En sık 2. transfüzyon ürünü 163 adet trombosit süspansiyonu iken; toplam da 37 adet TDP, 17 adet de kriyopresipitat verildi.

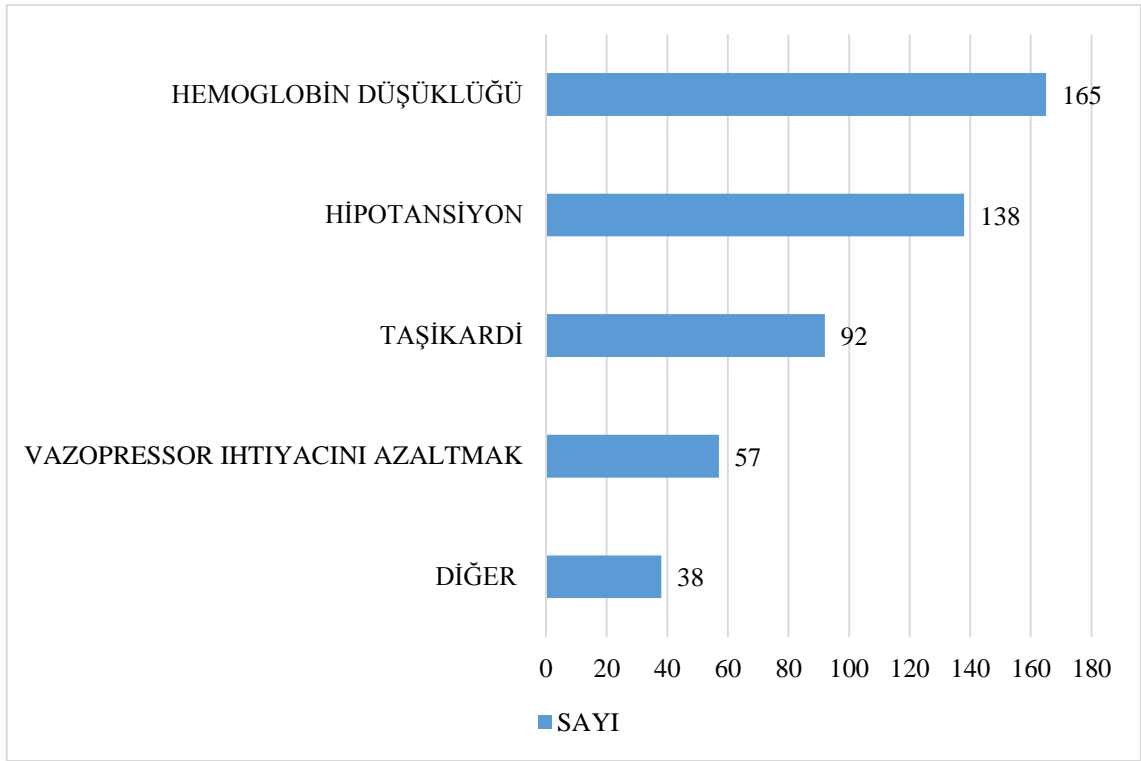
Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastaların % 55 (37 hasta)' i erkek cinsiyet, % 45 (30 hasta)' i kadın cinsiyette olup; cinsiyetle kan ve kan ürünü alma arasında bir fark bulunmadı (p 0.762).

Kan ürünü alan hastaların APACHE II skoru 23.3 ± 4.0 , kan ürünü almayan hastaların APACHE II skoru 23.0 ± 4.2 olarak bulundu. Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar ile kan transfüzyonu almayan hastaların APACHE II skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (p 0.75).

Kan ürünü alan 67 hastanın Charlson Skorlama İndeksi' ne bakıldığında % 43.3 (29 hasta) ağır, %31.3 (21 hasta) çok ağır, %19.4 (13 hasta) orta, %6 (4 hasta) hafif grupta olarak bulundu. Kan ve kan ürünü alan hastaların % 75 (50 hasta) ' ini Charlson Skorlama İndeksi' ndeki ağır ve çok ağır grup oluşturmaktadır.

Hastaların % 56 (58 hasta) ' sına eritrosit süspansiyonu verildi. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan Hb değerleri 8.6 ± 1.5 g /dl bulundu. Eritrosit transfüzyonu yapılmayan hastaların bakılan Hb değerleri 11.8 ± 2.0 g /dl olarak hesaplandı. Eritrosit süspansiyonu alan hastaların % 53 (31 hasta)'ü erkek cinsiyette, %47 (27 hasta)'si kadın cinsiyette olup; cinsiyetle eritrosit süspansiyonu verilme arasında ilişki saptanmadı (p 0.506). Eritrosit süspansiyonu alan hastaların % 67 (39 hasta)' si 65 yaş altındadır ve % 33 (19 hasta)'ü 65 yaş ve üzerindedir. Her iki grup kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu(p 0.011).

Çalışmaya alınan hastalardan 58 ' ine toplam 167 ünite eritrosit transfüzyonu yapıldı. Bu da hasta başı 2(1-14) ünite eritrosit süspansiyonu etmektedir. Hastalara en sık hemoglobin düşüklüğü (165 kez) nedeni ile eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastalara 138 kez hipotansiyon nedeni ile ES transfüzyonu yapıldı. Eritrosit transfüzyonunun verilme endikasyonlarını gösteren şekil aşağıda belirtilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Eritrosit Süspansiyonu Verilme Endikasyonları

Eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların YBÜ kalış gün sayısı 6.5 (3-39), SOFA skoru 9.47 ± 2.9 bulunmuş olup eritrosit transfüzyonu yapılmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.011$) ($p = 0.047$). Hastaların eritrosit transfüzyonu yapılan ve yapılmayan grup karşılaştırıldığında eritrosit transfüzyonu yapılan grupta APACHE II skoru daha yüksek ancak istatistiki olarak fark yoktur ($p = 0.59$) (Tablo 5).

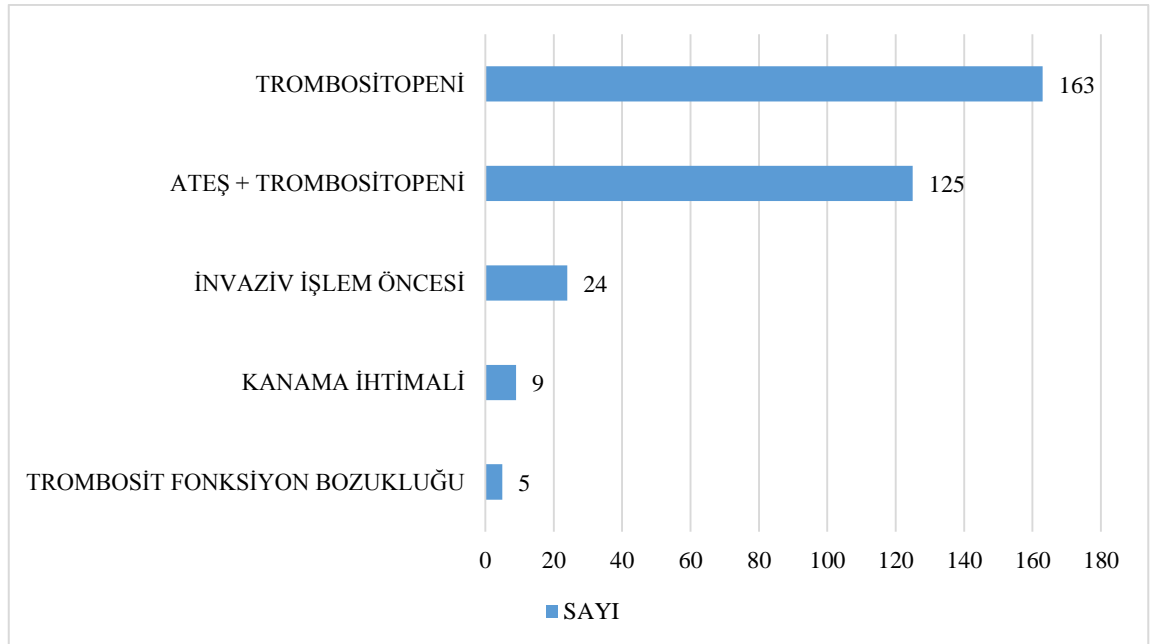
Tablo 5. Eritrosit Transfüzyonu Ve Yoğun Bakım Takip Özellikleri

	Eritrosit Transfüzyonu Yapılan, n=58	Eritrosit Transfüzyonu Yapılmayan, n=45	p
SOFA1	9.47±2.9	8.13±3.8	0.047
APACHE2	23.4±3.8	22.9±4.3	0.59
YB Kalış Gün Sayısı	6.5(3-39)	5(3-12)	0.011

Eritrosit transfüzyonu alan hastaların % 94.8 ' i kaybedildi. Eritrosit transfüzyonu yapılan grupta yapılmayan gruba göre mortalite istatistiki olarak yüksek bulundu (p 0.005) .

Hastaların %30 (31 hasta)' una trombosit transfüzyonu yapıldı. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan trombosit değerleri 23000 (6000-191000) $10^3/\mu\text{L}$ bulundu. Transfüzyon yapılmayan hastaların trombosit değerleri 159000 (16500 - 743000) $10^3/\mu\text{L}$ olarak hesaplandı. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların % 58' i (18 hasta) erkek, %42 'si (13 hasta) kadın olup cinsiyetle trombosit transfüzyonu yapıma arasında ilişki saptanmadı(p 0.814). Trombosit süspansiyonu alan hastaların % 77 (24 hasta)' si 65 yaş altındadır ve % 23 (7 hasta)'ü 65 yaş ve üzerindedir. . Her iki grup kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu (p 0.005).

Çalışmaya alınan hastalardan 31' ine toplam 163 ünite trombosit süspansiyonu verildi. Bu da hasta başı 3(1-28) ünite trombosit süspansiyonu etmektedir. Hastalara en sık trombositopeni (163 kez) nedeni ile trombosit transfüzyonu yapıldı. Hastalara 125 kez trombositopeniye ateş eşlik etmesi nedeni ile trombosit transfüzyonu yapıldı. Trombosit transfüzyonunun verilme endikasyonlarını gösteren şekil aşağıda belirtilmiştir (Şekil 4).

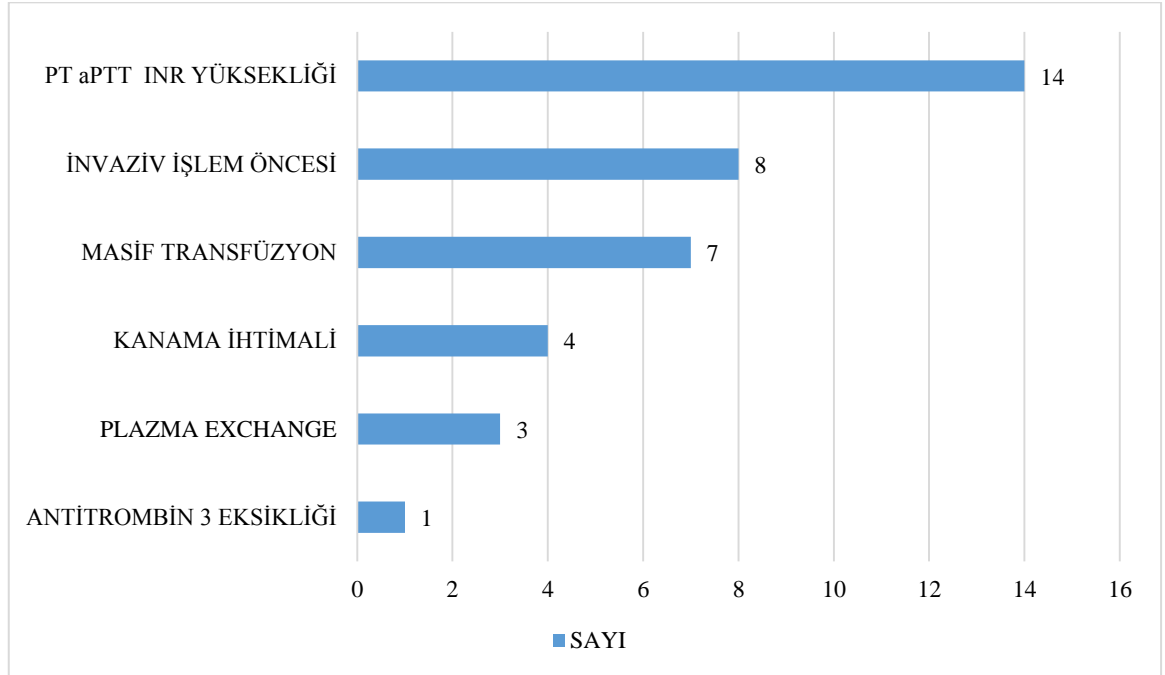


Şekil 4. Trombosit Süspansiyonu Verilme Endikasyonları

Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların % 100 ' ü kaybedildi.

Hastaların % 15 (15 hasta) ' ine taze donmuş plazma verildi. Taze donmuş plazma transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan PT =21.2 ± 7.4, Aptt = 40 ± 14.2, INR = 1.7 ± 0.5 olarak bulundu. Taze donmuş plazma verilmeyen hastaların bakılan PT =19.3 ± 14, Aptt = 43.7 ± 24.6, INR = 1.6 ± 0.9 olarak bulundu. Taze donmuş plazma transfüzyonu yapılan hastaların %67 (10 hasta) ' si erkek, %33 (5 hasta) ' ü kadın olup cinsiyetle taze donmuş plazma transfüzyonu arasında ilişki saptanmadı(p 0.382). Taze donmuş plazma alan hastaların % 67 (10 hasta)' si 65 yaş altındadır ve % 33 (5 hasta)'ü 65 yaş ve üzerindedir. . Her iki grup kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p 0.382).

Çalışmaya alınan hastalardan 15' ine toplam 37 adet taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Bu da hasta başı 2(1-8) ünite taze donmuş plazma etmektedir. Hastalara en sık PT aPTT INR yüksekliği (14 kez) nedeni ile taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Hastalara 8 kez invaziv işlem öncesi taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Taze donmuş plazma transfüzyonunun verilme endikasyonlarını gösteren şekil aşağıda belirtilmiştir (Şekil 5).

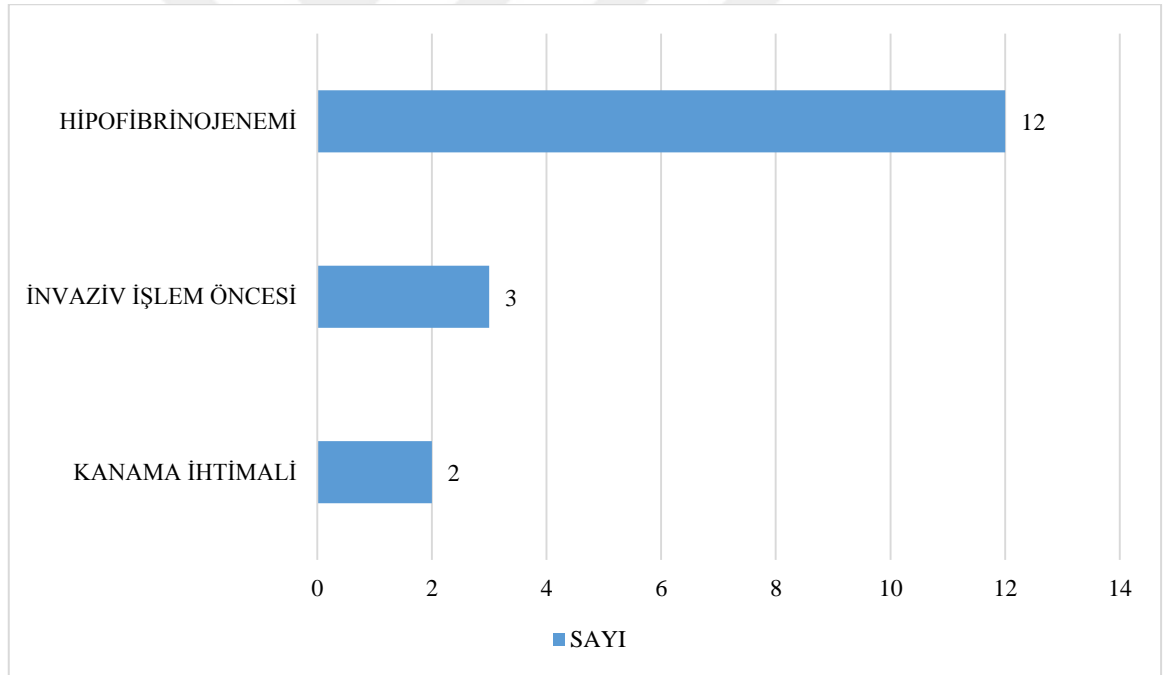


Şekil 5. Taze Donmuş Plazma Verilme Endikasyonları

TDP transfüzyonu alan hastaların % 86.7 ' si kaybedildi. Taze donmuş plazma transfüzyonu yapılan grupta mortalite istatistiki olarak benzerdi (p= 0.69).

Hastaların %2 'sine (2 hasta) kriyopresipitat verilmiştir. Kriyopresipitat alan hastaların % 50 (1 hasta) ' si erkek, % 50 (1 hasta) ' si kadın olup cinsiyetle kriyopresipitat alma arasında ilişki bulunmamıştır (p 0.856). Kriyopresipitat transfüzyonu yapılan 65 yaş altı hastaların yüzdesi %100 (2 hasta) hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastalardan ikisine toplam 17 adet kriyopresipitat transfüzyonu yapıldı. Hastalara en sık hipofibrinojenemi (12 kez) nedeni ile kriyopresipitat transfüzyonu yapıldı. Hastalara 3 kez invaziv işlem öncesi kriyopresipitat transfüzyonu yapıldı. Kriyopresipitat transfüzyonunun verilme endikasyonlarını gösteren şekil aşağıda belirtilmiştir (Şekil 6)



Şekil 6. Kriyopresipitat Verilme Endikasyonları

Kriyopresipitat transfüzyonu yapılan hastaların % 100 ' ü kaybedildi.

Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastaların %94 (63 hasta) ' ü kaybedilirken, % 6 (4 hasta) ' sı devir oldu. Kan ürünü almayan hastaların %72 (26) 'si kaybedilmiştir. Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlarda mortalite daha yüksek bulundu (p 0.002).

5. TARTIŞMA

Sepsis enfeksiyona sekonder disregüle inflamatuvar yanıtı bağı olarak fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal bozuklukların ortaya çıktığı bir sendromdur(1) .Ciddi sepsis ve septik şoklu hastalarda hematolojik yetmezlik olarak nitelendirilen kan hücre serilerinde, pıhtılaşma faktörlerinde ve antitrombotik proteinlerde anormallikler sıklıkla görülür. Anemi, trombositopeni, lökopeni, DIC, koagülasyon faktörlerinin fonksiyonel eksiklikleri septik şok ve ciddi sepsiste yaygın görülmektedir(5). Yeterli oksijen alımını sürdürmek (204) için anemi durumunda veya ilgili hematolojik sorunları yönetmek için, kırmızı kan hücrelerinin ve / veya kan ürünlerinin transfüzyonuyla takviye edilebilir. Sepsiste transfüzyon, özellikle sıvının seçimi ve kan veya kan ürünü transfüzyonunun rolü ile ilgili olarak daima tartışmalıdır(5).

Bu çalışmada İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis, septik şok tanıları ile takip edilen hastalara verilen kan ve kan ürünlerinin prospektif olarak değerlendirilmesi ve yapılan transfüzyonların rehberlere uyumluluğunun değerlendirilmesi amaçlandı. Hastanemizde daha önce bu konuyu içeren bir çalışma yapılmamıştır ve bu çalışma ileriki çalışmalar için de bir temel teşkil edecektir.

EUTFH İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bu prospektif çalışmada sepsis ve septik şoktaki 18 yaş ve üzeri 103 hasta alındı. Hastaların % 65 (67 hasta) ' i kan ve kan ürünü transfüzyonu aldı. Sepsis ve septik şoktaki hastalara en sık verilen kan ürünü 167 adet eritrosit süspansiyonu olarak bulundu. Hastaların %86 (89 hasta) ' sı öldü.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 751,000 (1000 nüfusta 3.0 vaka) sepsis veya septik şok bulunmaktadır ve her yıl tüm ölümlerin% 9.3'ünden sorumludurlar. Sepsis hastalarının çoğu ileri yaşta olduğundan pek çok komorbid hastalıkları vardır ve bu durum hastalığın seyrini etkiler. Mazza ve arkadaşlarının ES transfüzyonunun laktat ve santral venöz oksijendeki değişime etkisini araştıran 46 septik şok hastası ile yapmış oldukları çalışmada en sık komorbidite hipertansiyon (% 52.2) olarak bulunmuştur(205). Sepsis ve septik şok hastalarında yapılan başka bir çalışmada en sık komorbidite hipertansiyon olarak bulunmuştur(7) . Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde sepsis ve septik şoklu hastalarda en sık komorbite % 53 oranla hipertansiyon olarak bulundu.

Rivers ve arkadaşlarının yaptığı 233 sepsis, ağır sepsis ve septik şoktaki hastada erken hedefe yönelik tedavi ile standart tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmada hastalar çalışmaya alındığında % 59 (139 hasta)' u septik şokta bulunmuştur(7). Bizim çalışmamızda hastalar değerlendirildiğinde % 63 (65 hasta)' ünde ilk çalışma anında sepsis tanısı, % 37 (38 hasta)' sinde ise septik şok tanısı mevcuttur.

Sepsiste enfeksiyon odakları, hastane ve toplum kökenli oluşuna göre değişmekle birlikte birçok çalışmada solunum sistemi en sık odak olarak görülmektedir (206,207). Alberti ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmasına göre enfeksiyon odağı % 62 oranında akciğer, % 15 oranında intraabdominal olarak belirtilmiştir (208). Angus ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ağır sepsisli hastalarda akciğer % 44 oranında enfeksiyon odağı iken abdominal enfeksiyonlar % 9 oranında saptanmıştır (11). Aynı şekilde Vincent ve arkadaşlarının yaptığı 24 Avrupa ülkesinde 198 yoğun bakım ünitesi' nde 3147 erişkin hastanın katıldığı SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) çalışması sonucunda en sık enfeksiyon odağı olarak akciğer (% 68), bunu takiben karın (% 22), kan (% 20) ve idrar yolu (% 14) saptanmıştır (204). Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak en sık sepsis odağı % 63 (65 hasta) oranla akciğer enfeksiyonu olarak bulundu.

Sepsis ve septik şok tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Rivers ve arkadaşlarının yaptığı 233 sepsis, ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarla yapılan erken hedefe yönelik tedavi ile standart tedaviyi karşılaştıran çalışmada erken hedefe yönelik tedavi alan septik şoktaki hastaların mortalitesi %42.3,

standart tedavi alan septik şoktaki hastaların mortalitesi % 56.8 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan tüm hastaların % 41 'i (97 hasta) ölmüştür. Çalışmaya alınan hastaların EGDT grubundakilerin APACHE II skoru 13.0 ± 6.3 , standart tedavi grubundakilerin APACHE II skoru 15.9 ± 6.4 olarak bulunmuştur (7). Mazza ve arkadaşlarının eritrosit transfüzyonunun laktat ve santral venöz oksijendeki değişime etkisini araştıran 46 septik şok hastası ile yapmış oldukları çalışmada; hastaların Hb düzeyi 9 g/dl üzerinde tutulmaya çalışılan grupta mortalite %54, Hb düzeyi 7 g/dl altına inmedikçe transfüzyon yapılmayan grupta mortalite % 50 olup, tüm hastaların mortalitesi %52.1 bulunmuştur. Hastaların APACHE II skoru 14.0 ± 3.6 olup, SOFA skoru $6.8 + 0.9$ bulunmuştur(205). Hayes ve arkadaşlarının YBÜ' nde yapmış olduğu septik şok hastalarında agresif hemodinamik monitorizasyon yapılanlarda mortalite % 71, kontrol grubunda mortalite % 52 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada agresif hemodinamik monitarizasyon yapılan hastaların APACHE II skoru $18(7- 34)$ olup, kontrol grubunda ise APACHE II skoru $11 (6- 18)$ olarak bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda hastaların % 86' sı kaybedildi ve yukarıda bahsedilen çalışmalardan mortalitenin yüksek olmasının nedeni; hastaların komorbiditelerinin fazla olması, hastaların APACHE II skorunun 23.2 ± 4.1 gibi yüksek bir değere sahip olmasından kaynaklanabilir.

YBÜ' nde eritrosit transfüzyonu yaygındır ve kritik hastaların yaklaşık yarısının YBÜ' nde en az bir transfüzyon yapılmaktadır(209).Rosland ve arkadaşlarının 7 genel YBÜ' nde 213 septik şok hastasında eritrosit süspansiyonu transfüzyonunu inceleyen prospektif çalışma da hastaların %45 (95 hasta)' ine eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Toplam 398 adet, ortanca 3 (2 - 5) eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Transfüzyon öncesi Hb düzeyi $8.1 (7.4-8.9)$ g / dl olup kanamadan ve septik şok gününden bağımsız olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar daha yüksek hemoglobin düzeylerinde transfüzyon yapılmıştır (4).Rivers ve arkadaşları, kalıcı hipoperfüzyon durumunda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu da dahil olmak üzere sepsis ve septik şok bulunan hastaların erken hedefe yönelik resüsitasyon protokolün etkilerini gösteren EDGT çalışmalarında hastaların % 63 (148)' üne eritrosit transfüzyonu yapıldığını bulmuşlardır(7). Mazza ve arkadaşlarının ES transfüzyonunun laktat ve santral venöz oksijendeki değişime etkisini araştıran 46 septik şok hastası ile yapmış oldukları çalışmada hastalara toplam 74 adet ES verilmiştir (205). The Transfusion Requirements

In Septic Shock(TRISS) çalışması 998 septik şoklu hastada eritrosit süspansiyonu verilmesinde eşik Hb değerini 7 ve 9 gl/ dl ile karşılaştırılan çalışmada düşük eşik değerli gruba ortanca 1 (0-3) ünite toplamda 1545 adet ES verilmiştir. Yüksek eşik değerli gruba ortanca 4 (2-7) ünite toplamda 3088 adet ES verilmiştir. Düşük eşik gruba daha az transfüzyon yapılmıştır (210). SCC 2016' ya göre miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama gibi sebeplerin olmadığı erişkinlerde, eritrosit transfüzyonu ancak hemoglobin düzeyi < 7.0 g/dL olunca önerilir (8). Bizim çalışmamızda hastaların % 56 (58 hasta) ' sına ortanca 2 (1 - 14), toplam 167 adet eritrosit süspansiyonu verildi. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi Hb değerleri 8.6 ± 1.5 bulundu. Transfüzyon almayan hastaların Hb değerleri 11.8 ± 2.0 g /dl idi.

Eritrosit transfüzyonunu prospektif olarak 213 septik şok hastasında inceleyen bir çalışmada hastaların %60 (57 hasta) ' ı erkek cinsiyette bulunmuştur(4). Mazza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan transfüzyonu yapılan hastaların %54.3 (25) ' ü erkek cinsiyettedir(205). Bizim çalışmamızda da yukarıda nâhsedilen çalışmalarla benzer olarak eritrosit süspansiyonu alan hastaların % 53 (31 hasta) 'ü erkek cinsiyette bulunmuştur.

Sepsis ve septik şokta eritrosit transfüzyonunun bir çok endikasyonu olabilir. Rosland ve arkadaşlarının 213 septik şok hastasında eritrosit süspansiyon transfüzyonunu inceleyen prospektifa çalışmasında eritrosit transfüzyon endikasyonunun en önemli faktörün hemoglobin düzeyi olduğunu bulmuştur.(4) Napolitano ve arkadaşlarının erişkin travma ve kritik hastalarda eritrosit süspansiyonunu inceleyen çalışmasında kanama olmayan hastalarda ES transfüzyon kararında düşük hemoglobin seviyesi ve doku oksijenizasyonunda bozulmaya bağlamıştır(189).Bizim çalışmamızda hastalara en sık hemoglobin düşüklüğü (165 kez) nedeni ile eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hastalara eritrosit transfüzyonu yapılmasının en sık 2. nedeni hipotansiyon (138 kez) olarak bulundu.

YBÜ'lerinde tüm hastaların prognoz tayininde APACHE II skoru ve organ yetmezliğini belirlemeye yönelik SOFA skoru öncelikli olarak kullanılmaktadır. Ancak bu skorlar sepsise özel geliştirilmiş skorlar değildir ve sepsis hastalarındaki geçerlilikleri günümüzde hala tartışılmaktadır. Rosland ve arkadaşlarının 213 septik şok hastasında

eritrosit süspansiyon transfüzyonunun inceleyen prospektif çalışmasında transfüzyon yapılan hastalarda Simplified Akut Fizyoloji Skoru (SAPS) II, Sepsis ile İlişkili Organ Failure Assessment (SOFA) skorları, YBÜ'de kalış gün sayısı daha yüksek bulunmuştur(4). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde eritrosit transfüzyonu alan hastalar eritrosit transfüzyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında YBÜ kalış gün sayısı, SOFA skoru istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ((p 0.011)(p 0.047). Hastaların eritrosit transfüzyonu yapılan ve yapılmayan grup karşılaştırıldığında eritrosit transfüzyonu yapılan grupta APACHE II skoru daha yüksek ancak istatistiki olarak benzer bulundu (p 0.59).

Kan transfüzyonu, hem kohort çalışmaları hem de randomize çalışmalarda, kritik hastalardaki alt gruplarda mortalitenin artması ile ilişkilidir (190,211-213); ancak sepsis bulunan hastalar da dahil olmak üzere, transfüzyonun sağkalımı iyileştirdiği kohort araştırmaları da yapılmaktadır(214). Rosland ve arkadaşlarının YBÜ' nde septik şoklu 213 hasta ile eritrosit süspansiyon transfüzyonunun prospektif olarak incelendiği çalışmada hastaların % 70 i devredilmiş %30 u ise YBÜ' nde ölmüştür(4).Rivers ve arkadaşlarının yaptığı 233 sepsis,ağır sepsis ve septik şoktaki hastaları içeren çalışmada ES transfüzyonu içeren erken hedefe yönelik tedavi uygulanması için randomize edilen hastalar arasında hastane mortalitesinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermiştir(7). Hb konsantrasyonu ve kan transfüzyonunun mortalite ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada düşük Hb düzeyi ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur ancak kan transfüzyonu ile mortalite arasında ilişki yoktur(215). Akut Akciğer Hasarı, sepsis, septik şoklu hastalarda eritrosit transfüzyonunu inceleyen bir başka çalışmada mortalite ile kan transfüzyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(216). Bizim çalışmamızda eritrosit transfüzyonu alan hastaların % 94.8 ' i kaybedildi ve eritrosit transfüzyonu yapılan grupta mortalite anlamlı daha yüksek bulundu(p= 0.005). Mortalitenin yüksek bulunmasının nedeni eritrosit süspansiyonu alan hastaların komorbiditelerinin fazla olması, APACHE II skoru, SOFA skoru yüksek olması olarak düşünülmektedir. Ayrıca lökositten fakir eritrosit süspansiyonlarının sonucu etkilediği düşünülmektedir.

Sepsiste trombositopeni, hem trombosit üretiminde bozulmaya, hem de trombosit yıkımında artışa bağlıdır. Sepsis ve kritik hastalarda profilaktik trombosit süspansiyonu transfüzyonunu değerlendiren çalışma yoktur. Trombosit transfüzyonu için güncel öneriler ve kılavuzlar tedavi ile ilişkili(lösemi ve kök hücre transplantı) hastalarda

profilaktik trombosit transfüzyonunun klinik çalışmaların ışığında yapılmaktadır(193-200). Şiddetli sepsis ve septik şok geçiren hastalar için, Surviving Sepsis Guidelines 2016, belirgin kanama yok ise trombosit sayısının $< 10.000/mm^3$, hastada kanama riski var ise $< 20.000/mm^3$ sınırında profilaktik platelet transfüzyonu önerir. Aktif kanaması olan hastalar, cerrahi veya invaziv prosedürler uygulanacak olan hastalar için trombositlerin $50.000 / mm^3$ 'e transfüzyonu önerilir(8). Stanwort ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli 600 hasta profilaktik trombosit transfüzyonu yapılanlar ile profilaktik transfüzyon yapılmayan hastaları değerlendiren çalışmasında profilaksik transfüzyon yapılmayan grubun % 59 ' una ortalama 1.7 ± 2.6 ünite toplam 580 ünite trombosit transfüzyonu yapılırken, profilaktik transfüzyon yapılan grubun % 89 ' una ortalama 3.0 ± 3.2 ünite toplam 964 ünite trombosit transfüzyonu yapılmıştır (198). Bizim çalışmamızda hastaların % 30 (31 hasta) ' una ortalama $3(1-28)$ toplam 163 ünite trombosit transfüzyonu yapılmıştır. Hastaların transfüzyon öncesi plt değerleri ortalama 23000 (6000 – 191000) olup en sık transfüzyon trombositopeni (163 kez)nedeni ile yapıldı. Trombosit transfüzyonunun 2. En sık verilme endikasyonu trombositopeniye ateş eşlik etmesi (125 kez) olarak bulundu. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların % 100 ' ü kaybedildi.

Koagülasyon anormalliği olan sepsis veya kritik hastalarda profilaktik TDP transfüzyonunu değerlendiren çalışma yoktur. Gösterilmiş koagülasyon bozukluğu (artmış protrombin zamanı, artmış INR, artmış aPTT), aktif kanamanın varlığı, invaziv prosedür yada cerrahi öncesi transfüzyon uzman görüşlerine dayanan güncel önerilerdir(201). Hafif anormalliği olan kanamayan hastalarda protrombin zamanını düzeltmede taze donmuş plazma transfüzyonu etkisiz kalmaktadır. Kanamayan hastalarda daha ciddi koagülasyon anormalliklerinin düzeltilmesinin hastaya faydalı olacağını gösteren çalışma yoktur(8). SCC ye göre kanama veya invaziv prosedür planı yok ise, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için taze donmuş plazma kullanılmaması önerilmektedir. Moylan ve arkadaşlarının 1923 hasta ile YBÜ ' nde taze donmuş plazma transfüzyonunun rehberlere uyumluluğunu inceleyen çalışmada hastaların %12.7 ' sine taze donmuş plazma verilmiştir. En sık verilme endikasyonu kanama, 2. sıklıkla cerrahi işlem öncesi profilaksi amaçlı verilmiştir. Transfüzyon öncesi INR < 2.5 olarak bulunmuştur(217). Bizim çalışmamızda hastaların % 15 (15 hasta) ' ine ortalama $2 (1- 8)$ toplam 37 ünite taze donmuş plazma verilmiştir.

Transfüzyon öncesi PT =21.2 ± 7.4, Aptt = 40 ± 14.2, INR = 1.7 ± 0.5 olarak hesaplanmıştır. Hastalara en sık PT aPTT INR yüksekliği nedeni ile TDP transfüzyonu yapılırken 2.sıklıkla invaziv işlem öncesi transfüzyon yapılmıştır. Literatürle uyumlu olarak taze donmuş plazma transfüzyonunun önemli bir kısmında açık bir endikasyon bulunmamaktadır. Hekimin klinik kararı ile yapılmaktadır.

Sonuç olarak çalışmaya alınan 103 hastanın % 65 (67 hasta) ' i kan ve kan ürünü transfüzyonu aldı. Hastaların % 86 sı kaybedildi .Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastaların % 94 'ü kaybedildi. Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlarda mortalite daha yüksek bulundu. Hastaların % 56 (58 hasta) ' sına ortanca 2 (1 - 14),toplam 167 adet eritrosit süspansiyonu verildi. Eritrosit transfüzyonu öncesi bakılan Hb değerleri 8.6 ± 1.5 g /dl olup en sık transfüzyon endikasyonu hemoglobinin düşüklüğü olarak bulundu. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların % 94. 8 i kaybedildi.Mortalite istatistiki olarak anlamlı idi(p 0.005). Hastaların %30 (31 hasta)'una 3(1-28) toplam 163 ünite trombosit transfüzyonu yapıldı. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan trombosit değerleri 23000 (6000- 191000) 10³/µL bulundu. En sık trombosit transfüzyon endikasyonu trombositopeni olarak bulundu. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların % 100 ' ü kaybedildi. Hastaların % 15 (15 hasta) ' ine 2(1-8) toplam 37 adet taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Taze donmuş plazma transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan PT =21.2 ± 7.4, Aptt = 40 ± 14.2, INR = 1.7 ± 0.5 olarak bulundu. Taze donmuş plazma transfüzyonunun en sık endikasyonu sık PT aPTT INR yüksekliği olarak bulundu. Taze donmuş plazma transfüzyonu alan hastaların % 86.7 ' si kaybedildi. Taze donmuş plazma transfüzyonu yapılan grupta mortalite istatistiki olarak benzerdi (p= 0.69). Çalışma sırasında spesifik bir transfüzyon protokolü uygulanmadı. Kan transfüzyonu vermek, tedavi eden doktorun, genellikle hemoglobin düzeyi, hastanın klinik önemi üzerine kurulu olduğu bağımsız bir karardır.

6. SONUÇLAR

1. Sepsis ve septik şok tanısı ile takip edilen 103 hastanın %56 (58 hasta) ' sı erkek, %44 (45 hasta) ' ü kadın olup hastaların yaş ortalamaları 60.9 ± 17.2 yıl olarak tespit edildi.
2. Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde en sık komorbid hastalık hipertansiyondur (55 hasta).
3. Hastaların Charlson Skorlama İndeksler 'i hafif, orta, ağır, çok ağır olarak kategorize edilmiş olup en sık ağır (% 44) olarak tespit edildi.
4. Hastaların %86 (89 hasta) ' sı öldü
5. Hastaların % 65 (67 hasta) ' ine kan ve kan ürünü transfüzyonu yapıldı.
6. Kan ürünü alan hastaların APACHE II skoru 23.3 ± 4.0 , kan ürünü almayan hastaların APACHE II skoru 23.0 ± 4.2 olarak bulundu. Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar ile kan transfüzyonu almayan hastaların APACHE II skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (p 0.75).
7. Kan ve kan ürünü alan hastaların % 75 (50 hasta) ' ini Charlson Skorlama İndeksi' ndeki ağır ve çok ağır grup oluşturmaktadır.
8. En sık verilen kan ürünü 167 adet verilen eritrosit süspansiyonu olarak bulundu. En sık 2. transfüzyon ürünü 163 adet trombosit süspansiyonu iken; toplam da 37 adet TDP, 17 adet de kriyopresipitat verildi.

9. Hastaların % 56 (58 hasta) ' sına eritrosit süspansiyonu verildi. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan Hb değerleri 8.6 ± 1.5 g /dl bulundu. Hastalara en sık hemoglobin düşüklüğü (165 kez) nedeni ile eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı.
10. Eritrosit transfüzyonu alan hastaların % 94.8 ' i kaybedilirken eritrosit transfüzyonu yapılan grupta mortalite istatistiki olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p= 0.005).
11. Hastaların %30 (31 hasta) ' una trombosit süspansiyonu verildi. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan trombosit değerleri 23000 (6000- 191000) $10^3/\mu\text{L}$ bulundu. Hastalara en sık trombositopeni (163 kez) nedeni ile trombosit transfüzyonu yapıldı.
12. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların % 100 ' ü kaybedildi.
13. Hastaların % 15 (15 hasta)'ine taze donmuş plazma verildi. TDP transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi bakılan PT = 21.2 ± 7.4 , Aptt = 40 ± 14.2 , INR = 1.7 ± 0.5 olarak bulundu. Hastalara en sık PT aPTT INR yüksekliği (14 kez) nedeni ile TDP transfüzyonu yapıldı.
14. TDP transfüzyonu alan hastaların % 86.7 ' i ex olup TDP transfüzyonu yapılan grupta mortalite istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p= 0.69).
15. Hastaların %2 'sine (2 hasta) kriyopresipitat verilmiştir. Hastalara en sık hipofibrinojenemi (12 kez) nedeni ile kriyoprepisitat transfüzyonu yapıldı.
16. Kriyopresipitat transfüzyonu alan hastaların % 100 ' ü kaybedildi.
17. Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastaların %94 (63 hasta)' ü kaybedilmiştir. Kan ürünü almayan hastaların %72 (26) 'si kaybedilmiştir. Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlarda mortalite daha yüksek tespit edildi (p 0.002).

KAYNAKLAR

1. Neviere R, Parsons PE, Finlay G. et al. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. Upto Date 2017, www.uptodate.com
2. 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; 41:580.
3. Sakr Y, Elia C, Mascia L, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. Minerva Anestesiol 2013;79:(9):993-1002.
4. Rosland RG, Hagen MU, Hassae N, et al. Red Blood Cell Transfusion in septic shock- clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2014;22:14.
5. Murthy T. Blood transfusion practices in sepsis. Indian J Anaesth 2014;58:643-6.
6. Task Force of the American College of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Crit Care Med. 1999;27(3):639-60
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345:1368-77.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45:486
9. Hotchkiss RS and Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:(2):138-150.
10. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. Journal of critical care 2008;23:(4):455-460.

11. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine* 2001;29:(7):1303-1310.
12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546
13. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. *Septicemia in U.S. Hospitals, 2009*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013).
14. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259.
15. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
16. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.
17. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158
18. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10:R42.
19. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
20. Piot P, Bartos M, Ghys PD, et al. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001;410:968-73.
21. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410.
22. Vardar F, Sepsis Ve Septik Şok Epidemiyolojisi Ve Tanımlamalar. *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):254-257

23. Aygen B, Kayabaş Ü, Güven M, ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal infeksiyonları surveyansı: epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2001. 1: p. 122-30.
24. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaiieski DF, et al. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med* 2013; 41:945.
25. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
26. Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence AND severity? *Crit Care Med* 2007; 35:1414.
27. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117.
28. Witt MD, Chu LA. Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi, 3. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi, 2004; 359-352
29. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med* 2007; 167:834
30. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, et al. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:325.
31. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, et al. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:401.
32. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.

33. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture – Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016;150:1251.
34. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
35. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
36. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
37. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
38. Pasternack MS, Weller PF, Edwards MS. Et al. Clinical features and management of sepsis in the asplenic patient. Upto Date 2017, www.uptodate.com
39. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
40. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
41. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60
42. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
43. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
44. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.

46. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775.
47. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762
48. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017; 317:301.
49. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317:290.
50. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638.
51. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; 276:802.
52. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707.
53. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629
54. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, et al. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:958.
55. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369:840-51.

56. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med* 1992;93:283-8.
57. Doğanay M. Gram negatif bakteri sepsislerinde patogenezi ve tedavisi. In: Tumbay E, Ang O, Karakartal G editors. *IUlusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*. İzmir; 1987. p. 48.
58. Puskarich MA, Jones AE. Septic. In: Tintinalli JE (Eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (7th ed)*, McGraw-Hill 2016; 1021-1029.
59. Bellissant E, Annane D. Effect of Hydrocortisone on phenylephrine mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:293-303.
60. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Eng J Med* 2001; 344:699-709.
61. Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis. *Nat Commun*, 2014; 5:4436.
62. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409:307–312.
63. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance, and type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 2005; 109:243–256.
64. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:472–476.
65. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 334:1092–1101.
66. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett*. 2002; 530:158–162.

67. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev*, 2009; 227:9–18.
68. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G, et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*, 1994; 84:3483–3493
69. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
70. Doni A, Mantovani G, Porta C, et al. Cellspecific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. *J Biol Chem* 2008;283:29983-92.
71. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005;23:337-66.
72. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:581.
73. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes--United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:342.
74. Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:77.
75. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.
76. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med* 2014; 42:625.
77. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gramnegative sepsis. *JAMA* 1995; 274:338.

78. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040.
79. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881.
80. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29:87.
81. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62.
82. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 2015; 313:1055.
83. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, et al. Post-Acute Care Use and Hospital Readmission after Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:904.
84. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016; 353:2375.
85. Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:209.
86. Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276.
87. Boehme AK, Ranawat P, Luna J, et al. Risk of Acute Stroke After Hospitalization for Sepsis: A Case-Crossover Study. *Stroke* 2017; 48:574.
88. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656.
89. Peres BD, Lopes FF, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:811

90. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
91. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:77.
92. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 2015; 43:1938.
93. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med* 2016; 44:764.
94. van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, et al. Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response. *Crit Care Med* 2016; 44:1338.
95. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA* 2011; 306:2248.
96. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:205.
97. Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:469.
98. O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:345.
99. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129:1432.
100. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest* 2014; 146:1205.
101. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148:57.

102. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389.
103. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617.
104. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886.
105. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
106. Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.
107. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653
108. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659.
109. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.
110. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202.
111. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2017; 317:847.
112. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883.

113. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med* 1993; 21:S19.
114. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683.
115. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496.
116. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301.
117. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 2015; 41:1549.
118. PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017.
119. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567.
120. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM* 2015; 108:279.
121. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16): 1496–1506
122. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18): 1683–1693
123. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815
124. Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947

125. Schmidt GA, Mandel J, Parsons PE, et al. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. Upto Date 2017, www.uptodate.com
126. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247.
127. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412.
128. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124
129. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125.
130. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:347.
131. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561.
132. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1561.
133. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* 2015; 123:1385.
134. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 2014; 18:702.
135. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e114666.
136. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:180.

137. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
138. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755
139. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and metaanalysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:261–270
140. Connolly S: *Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management*. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation; 2011
141. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
142. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
143. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
144. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003344
145. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56–e93

146. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014; 93:1083–1095
147. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14:R225
148. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15:R79
149. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. AZUREA Network Investigators: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non- blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399–1408
150. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:417–424
151. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 2007; 33:1369–1378
152. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:42–48
153. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. PneumA Trial Group: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598
154. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852–1858

155. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007577
156. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, et al. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:198
157. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al: Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:680–686
158. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:940–949
159. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R291
160. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, et al: The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:474–481
161. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129305
162. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
163. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
164. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483–490

165. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
166. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
167. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
168. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375
169. Keh D, Trips E, Marx G, et al. SepNet–Critical Care Trials Group: Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:1775–1785
170. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1220–1234
171. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013; 17:R43
172. Arabi YM, Khedr M, Dara SI, et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 2013; 144:152–159
173. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
174. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis

- in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):507–520; quiz 21
175. Zhu D, Zhang Y, Li S, et al. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40:504–512
176. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288–294
177. Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:316–323
178. Jiang H, Chen W, Hu W, et al. The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials, *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325–330
179. Hillman RS, Kenneth AA. Blood Component Therapy. In: *Hematology in Clinical practice.* 2002; 407-16
180. Lane TA, Blood Components In: *Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook.* American Association of Blood Banks, 1996: 3-33.
181. Altuntaş F.,Sarı İ. Transfüzyon İlkeleri Ve Erken Komplikasyonlar:Türk Hematoloji Derneği Hematolojide Destek Tedavileri ve İnfeksiyonlar Kursu,2007:64-76.
182. Arslan Ö. Kan transfüzyonu tedavisi. (Çeviri 2002). American Association Blood Banks, Triulzi DJ, ED.1999.
183. Altuntas F. Donor plateletapheresis. 15th Congress of the Interdisciplinary European Society For Haemapheresis and Haemotherapy (ESFH), October 05–09, 2005, Antalya/Turkey.
184. Altuntas F. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda transfüzyon prensipleri. Kan merkezleri ve transfüzyon derneği kongresi, 28 Ekim- 1 Kasım, 2006, Antalya.
185. Wirkensom DK,Rosen AL, Gould SA,et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of myocardial metabolism in anemia.*J Surg Res* 1987; 42:629-634.

186. Levy PS, Chavez RP, Crystal GL, et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of transfusion need in limited coronary vascular reserve ? *J Trauma* 1992;32:769-774.
187. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, ve ark. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2007;36(1):57-67.
188. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37:3124.
189. Liu V, Morehouse JW, Soule J, et al. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:466.
190. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409.
191. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:227.
192. Vincent JL. Transfusion triggers: getting it right! *Crit Care Med* 2012; 40:3308.
193. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003;122(1):10–23
194. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2005; 45:1064–1072
195. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. AABB: Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162:205–213.

196. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
197. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, et al. TOPPS Study Investigators: Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion* 2014; 54:2385–2393
198. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. TOPPS Investigators: A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013; 368:1771–1780
199. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Study Alliance Leukemia: Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012; 380:1309–1316
200. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:569–576
201. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–15
202. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
203. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
204. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006;34:344-353

205. Mazza BF, Freitas FG, Barros MM, Azevedo LC, Machado FR.
Blood transfusions in septic shock: is 7.0 g/dL really the appropriate threshold?
Rev Bras Ter Intensiva. 2015 Jan-Mar;27(1):36-43
206. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect* 2009;137:1333-41.
207. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007;33(3):435-43.
208. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:77-84
209. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ: The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill. Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004, 32:39-52.
210. Holst LB 2014, Haase N, Wetterslev J, et al. TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.
211. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74. [Erratum, *Crit Care Med* 2008;36:3134.]
212. Villanueva C Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21. [Erratum, *N Engl J Med* 2013;368:2341.]
213. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* 2013;173:132-9

214. Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensitymatched analysis. *Crit Care Med* 2012;40: 3140-5.
215. Muady GF, Bitterman H, Laor A, et al. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:569
216. Parsons EC, Hough CL, Seymour CW, Cooke CR, Rubenfeld GD, Watkins TR: Red blood cell transfusion and outcomes in patients with acute lung injury, sepsis and shock. *Crit Care* 2011, 15:R221.
217. Moylan S, Szabo F, Scott H, Kwok G. Use of fresh-frozen plasma at Royal Darwin Hospital: a retrospective audit *Internal Medicine Journal* 2008:686-691

EKLER

EK TABLO 1: CHARLSON SKORLAMA İNDEKSİ

KOMORBİDİTE	PUAN
Myokard infarktüsü	1
Kalp yetmezliği	1
Periferik damar hastalığı	1
Serebrovasküler hastalık	1
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı	1
Bağ dokusu hastalığı	1
Ülser	1
Hafif karaciğer hastalığı	1
Diyabet	1
Hemipleji	2
Orta veya ağır böbrek hastalığı	2
Uç organ hasarı ile birlikte diyabet	2
Herhangi bir tümör	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	6

Charlson komorbidite indeksi sınıflaması	
Hafif	0 puan
Orta	1-2 puan
Ağır	3-4 puan
Çok ağır	5 ve üzeri puan

EK TABLO 2. APACHE II- Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi skoru
(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg) a. FiO ₂ > 0,5 use A-aDO ₂ b. FiO ₂ < 0,5 use PaO ₂	a ≥500	350-499	200-349		<200				
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points 45-54 years 2 points 55-64 years 3 points 65-74 years 5 points ≥75 years 6 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points b. For elective postoperative patients – 2 points								
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):818-29)

EK TABLO 3: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme - SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) Skoru

	1**	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	≤400; MV var/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin<5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin>5 veya adrenalin ≤0.1 veya no adrenalin 0.1*	Dopamin<15 veya adrenalin > 0.1 veya no adrenalin 0.1*
Karaciğer Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dL veya idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 idrar debisi ≤ 500 mL/gün	>5 idrar debisi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

* Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat g/kg/dk dozunda verilmiş olmalı

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır

EK TABLO 4: Glaskow Koma Skalası

Göz Açıklığı		Motor Tepki		Sözel Cevap	
Spontan	4	Komutlara Uyuyor	6	Oryante	5
Sözel Uyarı	3	Ağrıya Lokalize	5	Uyumsuz ve kendiliğinden yanıt	4
Ağrılı Uyarı	2	Ağrıya Geri Çekme	4	Birbiriyle bağımsız kelimeler	3
Tepki yok	1	Anormal Fleks.	3	İnlemeler -mırıltılar	2
		Anormal Eks.	2	Cevap yok	1
		Tepki yok	1		

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Şeyma YILDIZ'a ait "Sepsis ve Septik Şok Hastalarında Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonunun Prospektif Olarak İncelenmesi" adlı uzmanlık tezi, aşağıdaki jüri tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 30/06/2017

İmza

Başkan : ... Prof. Dr. Muref SUNGUR

Üye : ... Doç. Dr. Korset GÜNDÜĞAN

Üye : ... Doç. Dr. Ahmet KARAMAN

Three handwritten signatures in blue ink are present on the right side of the page. The top signature is the most prominent and appears to be the signature of Prof. Dr. Muref Sungur. Below it is a second signature, and at the bottom is a third signature, likely belonging to Doç. Dr. Karaman. Each signature is written over a dotted line.