

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI ALMIŞ HASTALARDA METHEMOGLOBİN  
DÜZEYİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. LEVENT OKTAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
DOÇ. DR. RAMAZAN KÖYLÜ  
Klinik Eğitim Sorumlusu

**KONYA, 2016**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI ALMIŞ HASTALARDA METHEMOGLOBİN  
DÜZEYİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. LEVENT OKTAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
DOÇ. DR. RAMAZAN KÖYLÜ  
Klinik Eğitim Sorumlusu

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Acil tıp uzmanlığını sevmemizi sağlayan, eğitimimiz için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen NEÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.ve ATUDERbaşkanı Prof. Dr. Başar CANDER hocamıza;

Asistanlığımız boyunca her zaman yanımızda olan;eğitimimizde ve mesleki becerilerimizin gelişmesinde aktif rol alan, bize hocalığın çok ötesinde adetaabilikiyapan eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ramazan KÖYLÜ'ye;

Bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, her konuda fikrine çekinmeden başvurabildiğim Doç. Dr. Nazire Belgin Akıllı'ya;

Çalışmamızın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden sıkça yararlandığım, asistanlıkta beraber çalıştığım arkadaşım, şimdinin uzmanı, kıdemlim Uzm. Dr. Mehmet Yortanlı'ya

Asistanlığa beraber başladığımız, her konuda desteklerini her zaman gördüğüm eşkıdemlilerim Dr. Kemal BİÇER'e ve Dr. İsmail AKTAŞ'a

Beraber nöbet tuttuğum, kendilerinden çok şey öğrendiğim ve şimdinin uzmanları kıdemlilerim Uzm. Dr. Korhan İVELİK'e, Uzm. Dr. Ayşe IŞIK KINACI'ya, Uzm. Dr. Hüseyin MUTLU'ya, Uzm. Dr. Önder GÖNEN'e, Uzm. Dr. Bora ÇEKMEN'e, Uzm. Dr. Şeyma AKÇA'ya, Uzm. Dr. Kamil KOKULU'ya, Uzm. Dr. Ekrem Taha SERT'e, Uzm. Dr. Aysel ÇAKMAK YILDIZ'a, , Uzm. Dr.Şeyda ESER'e, Uzm. Dr.Can GÖKAY YILDIZ'a,Uzm. Dr. Dr. Ahmet ÇAĞLAR'a

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımDr. Rasim BİLGİN'e, Dr. Erdem BAYTOK'a, Dr. Ozan ÖZELBAYKAL'a, Dr. Vahdet IŞIKOĞLU'na, Dr. İlker KAÇER'e, Dr. Mevlüt GÜVEN'e, Dr. Abidin BARAN'a, Dr. Burak POLAT'a, Dr. Nurser MURAÇAL'a, Dr. Medine AKKAN ÖZ'e, Dr. Cihan KINCI'ya, Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e, Dr. Muhammed KAMİLOĞLU'na, Dr. Hatice F. Öztunç'a, Dr. Ferda İzci'ye, Dr. Esmâ Arslan'a, Dr. M. Bilal Ceylan'a, Dr. Müge Kütükcü'ye, Dr. Emrullah Kabıncı'ya ve beraber nöbet tuttuğum tüm acil servis personeline;

Benim bugünlere gelmemde, hayatları boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aneme, babama ve ablama, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Ahmet ve Aysun Fişekci'ye;ve tüm zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz hayatımın anlamı güzel eşim Sevil Fişekci Oktar'a ve biricik oğlum Yiğit Akın'a sonsuz teşekkür ediyorum.

## ÖZET

### ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI ALMIŞ HASTALARDA METHEMOGLOBİN DÜZEYİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. LEVENT OKTAR

UZMANLIK TEZİ

Konya, 2016

**Amaç:** Sepsis mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan takip ve tedavisi özen gerektiren bir hastalıktır. Bu çalışmada acil serviste sepsis tanısı almış hastalarda methemoglobin düzeyinin prognoz üzerine etkisi araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Bu çalışma Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği ve Acil Kritik Yoğun Bakım Ünitesinde 2010 ile 2015 yılları arasında sepsis tanısı alan 18 yaş üzeri hastaların dosyaları taranarak retrospektif olarak yapıldı.

**Bulgular:** Araştırma kapsamında 104'ü erkek, 95'i kadın olmak üzere 199 hastanın verileri değerlendirildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, aktif malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri, öz geçmişi, MAP, laboratuvar bulguları (hemoglobin, trombosit, üre, kreatinin, total bilirubin, pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, methemoglobin, karboksihemoglobin, laktat, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, CRP, prokalsitonin, PT, PTT değerleri) hesaplanmış olan APACHE 2 ve SOFA skorları kayıt altına alındı. Çalışmamızda sepsis hastalarında MetHb düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,786). MetHb düzeyi ile MAP arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,933). MetHb düzeyi ile kültürde üreme olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,716). MetHb düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,366). COHb düzeyi ile mortalite arasında anlamlı fark yoktu (p=0,425). COHb düzeyi ile MAP arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,523). COHb düzeyi ile kültürde üreme olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,183). COHb düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu (p=0,312). Laktat düzeyleri ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,275). Laktat düzeyleri ile kültürde üreme olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,373). Laktat düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir fark saptandı (p<0.001). Laktat düzeyleri ve MAP arasında negatif yönde orta düzeyde (r:-0,250) korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:**Sepsis insidansı giderek artan, tedavisi güç, mortalitesi yüksek ve patofizyolojisi karmaşık olayların etkili olduğu klinik bir tablodur. Bir oksidatif stresin ve bu stresi bertaraf eden mekanizmaların yetersiz kalmasının sonucu olarak artan MetHb yüzdelerinin asemptomatik yükselişi birçok inflamatuvar tablonun erken tanısı için ve uzun dönem prognoz belirteci olarak araştırılmaktadır. Şiddetli bir inflamatuvar süreç olan SIRS ve sepsis de bu tablolardandır.

Bu araştırmada acil servislere sık başvuran sepsis hastalarının, başvuru sırasında çok değerli olan prognoz ve mortaliteleri hakkında, yine acil servis hekimlerinin dakikalar içinde sonucuna ulaşabildiği bir kan gazı analizindeki bazı veriler ile fikir edinip edinemeyeceklerine ışık tutmaya çalışılmıştır. Bu bağlamda COHb ve MetHb değerleri ile sepsis hastalarının hastanede kalış süresi ve mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Laktat değerleri ile sepsis hastalarının hastanede kalış süreleri arasında, yine anlamlı bir ilişki bulunmazken, hastane içi mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulmuştur.

Sonuç olarak sepsis hastalarında acil servise başvuru anındaki MetHb düzeyinin prognoz ve mortalite tahmininde kullanılabilirlikten uzak olduğu görülmektedir. Diğer yandan acil servise başvuru anında laktat düzeyinin sepsis mortalitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu konuda şüphesiz daha farklı gereç ve yöntemlere dayanan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

### EFFECTS OF METHEMOGLOBIN LEVELS ON PROGNOSIS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SEPSIS IN EMERGENCY SERVICE

DR. LEVENT OKTAR

**Object:**Sepsis is a disease with high mortality and morbidity and it requires careful monitoring and treatment. In this study we aimed to research effects of methemoglobin levels on prognosis in patients diagnosed with sepsis in emergency service.

**Method::** This study conducted in Konya Education and Research Hospital Emergency Department between 2010 to 2015 of sepsis diagnosed, was made retrospectively by scanning the files of patients above 18 years of age.

**Result:**In this study 199 medical charts of patients were evaluated (104 male, 95 female). Patients under 18 years of age, pregnant women, with active malignancy were excluded from the study. The demographic characteristics of the patients, biography, mean arterial blood pressure, laboratory findings (hemoglobin, platelet count, urea, creatinine, total bilirubin, pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, methemoglobin, carboxyhemoglobin, lactate, sodium, potassium, calcium, albumin, CRP, procalcitonin, PT, PTT values) APACHE 2 and SOFA scores were recorded. In our study, there was no statistically significant difference between patients with sepsis mortality (p=0,786), MAP (p=0,933), culture (p=0,716), sex (p=0,366) by MetHb levels. Also there was no statistically significant difference between patients with sepsis mortality (p=0,425), MAP (p=0,523), culture (p=0,183), sex (p=0,312) by COHb levels. There was no statistically significant difference between sex (p=0,275) and culture (p=0,373) by lactate levels. Lactate levels were a significant difference in mortality (p <0.001). There was negative moderately correlation (r: -0,250) between lactate levels and MAP.

**Conclusion:**According to the results of the study; COHb and MetHb rates, are not correlated with neither the length of stay in hospital nor the mortality. But lactate levels are associated with mortality rates. COHb and MetHb do not provide a prediction about prognosis or mortality; but lactate is a useful marker for emergency physicians on admission, to estimate the mortality of patients with sepsis.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
TABLolar .....	viii
ŞEKİLLER .....	ix
KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	xii
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis.....	3
2.1.1. Sepsisin Tarihçesi.....	3
2.1.2. Sepsisin Tanımı .....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.5. Patofizyoloji .....	6
2.1.6. Klinik Bulgular.....	9
2.1.7. Sepsisin Tanısı.....	12
2.1.8. Sepsisin Tedavisi.....	15
2.2. Methemoglobin .....	21
2.2.1 Methemoglobinemi .....	22
2.2.2 Methemoglobin Oranları ve Hastalıklarla İlişkisi .....	23
2.3. Karboksihemoglobin .....	24
2.3.1. HEM Oksijenaz-1 ve Endojen Karbon Monoksit.....	24
2.3.2. Karboksihemoglobin Oranları ve Hastalıklarla İlişkisi.....	26
2.4. Laktat.....	26
2.4.1.Laktat Düzeyleri ve Hastalıklarla İlişkisi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Araştırmanın Yeri, Süresi ve Tipi .....	30
3.2. Veri Toplanması.....	30
3.3. İstatiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ .....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

## TABLÖLAR

Tablo 1. Sepsis Tanı Kriterleri

Tablo 2. Ciddi Sepsis

Tablo 3. Methemoglobinemiye sebep olabilen ajanlar

Tablo 4. İncelenen hastaların yaş ortalaması ve cinsiyetlerinin dağılımı

Tablo 5. İncelenen hastaların vital ve laboratuvar bulguları

Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki kangazı COHb, MetHB ve laktat düzeyleri

Tablo 7. Kültürde üreyen mikroorganizmalar

Tablo 8. Hastaların sepsis tanılarıyla mortalitelerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Hasta özgeçmişleriyle fMetHb düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 10. MAP, kültür, cinsiyet ve mortaliteleri ile MetHb düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 11. MAP, kültür, cinsiyet ve mortaliteleri ile COHb düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 12. Yatış süreleriyle COHb ve MetHb düzeyleri arasında korelasyonları

Tablo 13. Hastaların kültür sonuçları, cinsiyet ve mortaliteleri ile laktat düzeylerinin

karşılaştırılması

## ŞEKİLLER

Şekil 1. HEM Katabolizması ve CO oluşumu

Şekil 2. İncelenen hastaların cinsiyet dağılımının pasta grafiği

Şekil3. İncelenen hastaların enfeksiyon odaklarının dağılımı

Şekil 4. .Kültürde Üreyen Mikroorganizmalar

Şekil 5.Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite pasta grafiği

Şekil 6.Laktat ile MAP 'ın korelasyonu



## KISALTMALAR

- A.B.D.:** Amerika Birleşik Devletleri
- AMP:** Adenozin monofosfat
- APACHE:** Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
- aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- ARDS:** Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu
- ATP:** Adenozin trifosfat
- cGMP:** Siklik guanozin monofosfat
- CO:** Karbonmonoksit
- COHb:** Karboksihemoglobin
- CRP:** C-Reaktif Protein
- DİK:** Dissemine İnvasküler Kaagülasyon
- DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
- EMG:** Elektromiyografik
- eCO:** Ekshale karbonmonoksit
- fCOHb:** Karboksihemoglobin fraksiyonu
- Fe<sub>2+</sub> :** Artı 2 değerlikli demir iyonu
- Fe<sub>3+</sub> :** Artı 3 değerlikli demir iyonu
- fMetHb:** Methemoglobin fraksiyonu
- GM-CSF:** Granülosit monosit koloni stimülan faktör
- HbM:** Hemoglobin M
- HO:** HEM oksijenaz
- IL-1β:** İnterlökin-1 beta
- INR:** Uluslararası Düzeltme Oranı
- IV:** İntravenöz

**iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

**kg:** Kilogram

**KOAH:** Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı

**L:** Litre

**LDH:** Laktat dehidrogenaz

**MAX:** Maksimum

**MAP:** Ortalama arteriyel basınç

**MetHb:** Methemoglobin

**MIN:** Minimum

**mmHg:** Milimetreciva

**mmol:** Milimol

**MIP-1 $\beta$ :** Makrofaj inflamatuvar protein 1 beta

**MODS:** Multipl Organ Dysfunction Syndrome

**MÖ:** Milattan Önce

**MS:** Millattan Sonra

**n:** Sayı

**NADH:** Nikotinamid adenin dinükleotid

**NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

**NO:** Nitrikoksit

**p38 MAPK:** Mitogen-activated protein kinase

**PaCO<sub>2</sub>:** Parsiyel karbondioksit basıncı

**PaO<sub>2</sub>:** Arteriyel Kandaki Parsiyel Oksijen Basıncı

**PEEP:** Pozitif End Ekspiratuar Basınç

**PFK:** Fosfofruktokinaz

**ppm:** Parts per million

**PLT:** Trombosit

**Scvo<sub>2</sub>**: Santral venöz oksijen satürasyonu

**S**: Standart sapma

**SIR**: Sistemik İnflamatuar Yanıt

**SIRS**: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

**SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment

**SPSS**: Statistical Package For Social Sciences

**TNF $\alpha$** : Tümör nekroz faktör alfa

**UFH**: Unfraksiyone Heparin

**YBÜ**: Yoğun Bakım Ünitesi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis insidansı giderek artan, tedavisi güç, mortalitesi yüksek ve patofizyolojisi karmaşık olayların etkili olduğu klinik bir tablodur. Tanı veya tedavi sürecinde olan bir gecikme, ölüm oranının artmasına yol açmaktadır. Sepsis hastalarının çoğunluğu acil servise başvurup, acil serviste tanı almaktadır(1).

2008 yılında yapılmış bir çalışmada 20 yılda sepsis insidansı 20 kat artmış, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre sepsis her yıl 700 000' i aşkın yeni vaka ve 200.000 hastanın ölüm nedeni olarak saptanmıştır(2).

Sepsis, daha önce steril olan bir dokudaki mikroorganizmaya karşı gelişen sistemik bir cevap olmakla beraber; sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) uzanan bir süreçtir. Sepsis tanısı için kanıtlanmış enfeksiyon odağı ile birlikte en az iki SIRS kriterinin bulunması gerekmektedir. Sepsis, septik şok ve SIRS aynı klinik tablonun değişik evrelerini tanımlar (3).

Son yıllardaki çalışmalara rağmen, sepsis tanısı ve tanımlamasındaki karışıklıklar nedeniyle sepsis tanısı hala klinik bulgular ve özgün olmayan karmaşık klinik ve biyokimyasal anormalliklerle konulabilmektedir. SIRS kriterleri sadece ateş (veya hipotermi), taşikardi, takipne ve artmış (veya azalmış) beyaz küre sayısını içermesine rağmen muhtemel yakınma ve bulguların listesi daha fazladır. Bu kriterlerin hiçbiri de özgün değildir. Ek olarak SIRS kriterlerini taşıyan bir hastaya sepsis tanısı konulabilmesi için enfeksiyon tanınabilmeli, kanıtlanabilmeli veya güçlü klinik şüphe bulunmalıdır(4).

Hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiş ve patofizyolojisinde rol alan mediyatörler ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta gelişen metabolik değişimler belirlenmiştir. Normal homeostaz ve vücut direnci için bu mediyatörlerin salınımının düzenlenmesi kritik önem taşımaktadır. Öte yandan bu mediyatörlerin gereğinden fazla veya az salgılanması, bazı organların hasarına, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olmaktadır (5).

Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite oranı yüksektir. Altta yatan neden başta olmak üzere, yaş, mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranlarının %14 ile %41,1 arasında değiştiği bildirilmiştir (6). Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda sepsisin ilerlemesi ile gelişen ciddi sepsis ve septik şok önemli bir ölüm nedenidir. Septik şokta mortalite oldukça yüksektir ve yaklaşık %60'a ulaşmaktadır(7).

MetHb, indirgenmiş hemoglobinin oksijen bağlayacağı elektronunu kaybetmiş, oksijen bağlama kapasitesi olmayan halidir. MetHb'in arttığı durumlarda dokulara oksijen taşınması zorlaşır.Oksidatif strese yol açan infeksiyöz, travmatik, iskemik gibi birçok sebepte hemoglobinin MetHb'e okside olma eğilimi artar(8).

Bir oksidatif stresin ve bu stresi bertaraf eden mekanizmaların yetersiz kalmasının sonucu olarak artan MetHb yüzdelerinin asemptomatik yükselişi birçok inflamatuvar tablonun erken tanısı için ve uzun dönem prognoz belirteci olarak araştırılmaktadır. Şiddetli bir inflamatuvar süreç olan SIRS ve sepsis de bu tablolardandır. Sepsiste lipopolisakkaritlerin NO salınımını arttırdığı ve bu yolla artan NO'in hipotansiyona yola açtığı bilinmektedir. NO oksidan bir stres faktörü olarak hemoglobinin MetHb'e dönüşümünü arttırmaktadır(9). Kazanılmış methemoglobinemi sebeplerinden olan nitritler ve türevleri, bu mekanizmayla methemoglobinemiye yol açmaktadır Bu bulgular sepsiste MetHb düzeyinin prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sepsis hastalarında MetHb düzeyinin prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis

#### 2.1.1. Sepsisin Tarihçesi

Sepsis Yunanca’ da çürüme anlamına gelen “sepo” kelimesinden türemiştir ve bakterilerin varlığında organik maddelerin, bitkilerin ve hayvanların çürümesi anlamına gelmektedir (10).

Tıbbi olarak ilk defa sepsis terimi 2700 yıl önce Homeros’ un şiirlerinde kullandığı görülmektedir. Terim aynı zamanda MÖ. 400 yıllarında yaşamış olan Hipoakrat’ ın “Corpus Hippocraticum” adlı kitabında geçmektedir. Hipokrat sepsisi vücudun tehlikeli ve korkutucu biçimde biyolojik çöküşü olarak tanımlamıştır (11).

Galen (MS. 129-199) sepsis teorisi hakkındaki çalışmaları ile tanınan yunan asıllı hekim ve filozoftur. İlk yazıları ve tıpla ilgili teorileri 1500 yıl boyunca büyük ölçüde tartışmasız kalmıştır (11).

Hieronymus Fracastorius tarafından 1546 da yazılan “De Contagione Et Contagiosis Morbis” isimli kitapta “contagium virum” tanımlaması “germ teorisi” hakkında bilinen ilk açık öneridir (12).

Anthony van Leeuwenhoek (1632–1723) bilimsel bir geçmişi ve tıbbi bir eğitimi olmamasına rağmen kendi mikroskobunu yaparak bulaşıcı hastalıklarla ilgili önemli buluşlara imza attı. Leeuwenhoek 1674 yılında küreler, spiraller ve çubukları (yani koklar, basil ve spiroketler) “animacules” olarak çizip tanımlayarak germ teorisinin gelişmesine olanak sağlamıştır (13).

On dokuzuncu yüzyılda enfeksiyon hastalıklarının kökeni ve taşınması hakkında bilgiler giderek artmıştır. Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur ve Robert Koch on dokuzuncu yüzyılda sepsis hakkındaki bilgilerin ilk tohumlarını atan hekimlerdir.

Ignaz Semmelweiss ‘Doktorlar ve öğrenciler kadavranın disseksiyonu sonrası kirli elleri ve parmaklarıyla kadavranın ölümle ilişkili zehirini doğum yapan kadınların genital organlarına taşımaktadır’ diyerek puerperal sepsisi tanımlamıştır (13).

Joseph Lister (1827-1912) açık yarası olan hastalarda derideki çatlaklarda enfeksiyöz ajanın geçerek sepsis oluşturduğunu düşünmüştür (14).

Aynı zaman zarfında Louis Pasteur (1822-1895) de ‘germ teorisi’ üzerinde çalışmalar yapmıştır. Pasteur 1978 yılında Fransız Tıp Akademisi’ ne “germ teorisini” önerdi ve puerperal sepsisin etkenini streptokok olduğunu kanıtlamıştır (13, 15).

Robert Koch (1843-1910) şarbonla infekte koyunların kanında çomak şeklinde mikro-organizmalar kendi yaptığı jelatin besiyerinde üretmiş ve sağlıklı hayvanlara verdiğinde hastalık oluşturmuştur. Daha sonra da şunları önermiştir: “Hasta hayvanlardan hastalık sebebi izole edilmelidir, ajan kültürde üretilmelidir, kültürde üretilen etken sağlıklı konakta hastalık oluşturmalıdır ve yeni enfekte olmuş hayvandan aynı organizma elde edilmelidir”(13, 15).

Yirminci yüzyılda bilim adamları teknolojinin de ilerlemesiyle hastalıkların patofizyolojisini daha iyi çözmeye başlamışlardır ve hiç şüphesiz bilim ilerledikçe geliştirilmeye devam edecektir.

### **2.1.2. Sepsisin Tanımı**

Sepsis konağın enfeksiyona karşı ciddi sepsis (kanıtlanmış yada şüpheli enfeksiyona bağlı akut organ disfonksiyonu) ve septik şoka (sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonla beraber ciddi sepsis) yol açabilen zararlı sistemik yanıtıdır (3).

**SIRS:**Sepsis gibi enfeksiyöz olabilen durumlardan başka, pankreatit, yanık, iskemi ve doku zedelenmesi gibi enfeksiyöz olmayan nedenleri de içine alan geniş kapsamlı bir klinik durumdur.

Bu durumda aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası bulunması gerekir.

- Ateş (vücut ısısı  $>38.0$  °C) veya hipotermi (vücut ısısı  $< 36.0$  °C),
- Taşikardi (kalp hızı  $> 90$ /dakika),
- Takipne (solunum sayısı  $> 20$ /dakika) veya hipokarbi ( $pCO_2 < 32$  mm/Hg),
- Lökositoz (lökosit sayısı  $> 12.000/mm^3$ ) veya lökopeni (lökosit sayısı  $< 4.000/mm^3$ ) veya lökosit formülünde genç formların %10’ un üzerinde olması.

**Sepsis:** Sistemik enfeksiyon belirtileri ile birlikte enfeksiyon varlığı ( şüphesi veya kanıtlanmış) olarak tanımlanır.

**Ciddi sepsis:** Sepsisle beraber sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanır.

**Septik şok:** Sepsise bağlı hipotansiyonun yeterli sıvı resüsitasyona rağmen devam etmesi olarak tanımlanır.

**Sepsise bağlı hipotansiyon:** Sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg veya ortalama arter basıncı (OAB) <70 mmHg veya SKB' da 40 mmHg'dan fazla azalma veya yaşa bağlı diğer nedenlerin yokluğunda hipotansiyon için en az iki standart sapmanın olması olarak tanımlanır.

**Sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyon:** Enfeksiyona bağlı hipotansiyon, laktat yüksekliği veya oligüri olarak tanımlanır.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

ABD' de Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis, koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir.

Sepsis görülme oranında son asırda birçok değişiklik olmuştur. Tüm dünyada sepsisin görülme sıklığı giderek artmaktadır. ABD'de yılda 500.000 sepsis olgusunun görüldüğü ve ölüm hızının % 20-50 olduğu belirtilmektedir (16). ABD'de yapılan çalışmalarda; sepsis sıklığı % 0,3, hastanelerden taburcu edilenlerde % 2,26 ve yoğunbakımlardan taburcu edilenlerde % 17 seviyelerine çıkmaktadır (17). Martin ve ark. ABD'de ciddi sepsis sıklığının 1979'da 100.000'de 83 iken, 2000 yılında 100.000'de 240'a yükseldiğini ifade etmişlerdir . Hollanda'da yapılan diğer bir çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği gösterilmiştir (18).

24 Avrupa ülkesinde, 198 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yapılan çalışmada; YBÜ'ye kabul edilen 3.147 hastada sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur (19).

#### 2.1.4. Etiyoloji

Sepsis veya septik şoka neden olabilecek etkenler arasında bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar gibi birçok mikroorganizma suçlanmıştır. En sık etkenler bakteriyel kaynaklıdır (20).

Antibiyotikler öncesi dönemde bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde gram pozitif bakteriler ağırlıkta iken, antibiyotikler sonrası dönemde gram negatif bakterilerin sıklığı artmıştır ve daha sonra giderek yeniden gram pozitif bakteriler daha sık görülmeye başlanmıştır (21).

ABD’de 22 yıllık verilerin incelendiği bir çalışmada; 1979-1987 yılları arasında sepsisin en sık nedeni gram-negatif, 1987 yılından sonra ise gram-pozitif ajanlar olmuştur. Fungal mikroorganizmalar ile sepsis sıklığında %20,7 kat artış gözlenmiştir. 2000 yılında sepsis etkenlerinin %52,1’i gram-pozitif mikroorganizmalar, %37,6’sı gram-negatif mikroorganizmalar, %4,7’si polimikrobiyal enfeksiyonlar, %1’i anaeroplara ve %4,6’sı fungal nedenlerdir(22).

2006 yılında yapılan 3.147 hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmada ise sepsis hastalarında kültürde pozitiflik %60 sıklığında saptanabilmiştir. En sık etken %30 ile *Staphylococcus aureus* ( %14 metisilin dirençli), %14 ile *Pseudomonas spp.* ve %13 ile *Escherichia coli* olarak belirlenmiştir(19).

#### 2.1.5. Patofizyoloji

Hastanın bağışıklık sistemi ve enfeksiyona sebep olan mikroorganizma arasındaki ilişki sepsis tablosunun temelini oluşturur. Konak, normal şartlar altında bağışıklık sisteminin etkinliği sayesinde patojen mikroorganizmaya karşı doku bütünlüğünü korur. Bağışıklık sistemindeki cevabın herhangi bir nedenle invazif patojene karşı koyamaması durumunda sepsis gelişir. Sepsis hastalarının %30’dan fazlasına kesin mikrobiyolojik tanı konulamamaktadır(23).

Hücresel düzeyde; sitokinler gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, monosit ve mikrovasküler endotel hücrelerin aktivasyonu, nöroendokrin reflekslerin ortaya çıkması, kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu gibi kompleks bir reaksiyon, sepsisin patogenezini kabaca açıklar. Hücreye bağlı, çözünebilir tanıma molekülleri, CD14 ve Toll-like receptors (TLRs) gibi reseptörler tarafından mikrobiyal komponentlerin tanınması sonucu sepsisin başlangıcı olarak kabul edilir. Bu aktivasyon sonucu, inflamatuvar ve immün

yanıt genleri uyarılarak çok sayıda endojen mediyatör salgılanması sürecin devamını oluşturur(24).

Lipopolisakkaridin septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS bağlayıcı protein ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımında da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır (25).

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immun sistemde humoral ve hücresele immunitiyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücreler klasik proinflatuvar sitokinleri salarak (IL-1, IL-6 ve TNF gibi) kilit rol oynar. TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS' ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. LPS ortaya çıkmasından 30 ile 90 dk içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediyatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. "High Mobility Group B1 (HMGB1)", makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e göre sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar(26).

Sepsis fizyopatolojisinin aydınlatılmasında en önemli gelişme koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır. Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu tür hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde DİK gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür. Koagülasyon yolları ve mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder, protrombin trombine ve fibrojenden fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetmezlik söz konusudur. Bu olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında azalma söz konusudur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir (27).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediyatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır. Pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A, Streptokoklarla oluşan bazı infeksiyonlarda şok, ARDS, böbrek yetmezliği ve doku hasarı görülür. Bu tablo streptokoksik toksik şok sendromu olarak isimlendirilmektedir. Pirojenik ekzotoksin, insan ve hayvan çalışmalarında, ateş oluşturmaktadır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B' nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 sentezini başlattığını göstermiştir. Bu da TNF- $\alpha$ 'nın, streptokok toksik şok sendromlu hastalarda ateş, şok ve doku hasarında önemli mediyatör olduğunu desteklemektedir. Etkisi en iyi bilinen bakteriyel

antijen endotoksindir. Endotoksin mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri deaktive eder. Bu hücrelerle koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemide aktive olur (18).

Sepsiste rol alan hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerinde etkilidir. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler ve tromboksan A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca kompleman kaskadının aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirek yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Bunlar endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, mikro trombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca orada organ yetmezliği gelişir. Eğer birçok yerde endotel hasarı oluşur ise, bu çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim gelişir ve hasta ölür. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (18).

Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve diğer endojen mediatörler kontakt ve koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII) plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür, bunu pıhtılaşma izler. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan DİK tablosu ortaya çıkar. Klinikte deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. DİK, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli hastalarda ölüm DİK olanlarda %77, DİK olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir(28).

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif, bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir. Değişik klinik çalışmalarda, gram negatif sepsis, *Streptococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus pneumoniae* sepsislerinde şok görülmektedir (18).

Sepsiste açığa çıkan mediatörlerin birçoğu PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>, histamin gibi vazoregülatördürler. Son yıllarda, sepsiste güçlü vazoregülatuvar rol oynayan iki yeni mediatör tanımlanmıştır. Endotelden salınan gevşetici faktör, düz kası gevşetir, Endotelin-1 ise kuvvetli vasokonstrüktördür(18).

### 2.1.6. Klinik Bulgular

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişkenlik gösterebilmektedir. Sepsis kliniğinde hipertermi/hipotermi, taşikardi/bradikardi, geniş nabız basıncı, hipotansiyon, idrar çıkışında azalma, takipne, cilt lezyonları ve bilinç durum değişiklikleri beklenen klinik durumlardır. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanama görülen hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesi gerekebilir(24).

#### Sepsiste klinik belirti ve bulgular

<u>Primer belirti ve bulgular</u>	<u>Sekonder belirti ve bulgular</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ateş veya hipotermi</li><li>• Titreme</li><li>• Açıklanamayan taşikardi</li><li>• Açıklanamayan takipne</li><li>• Açıklanamayan şok</li><li>• Periferik vazodilatasyon bulguları</li><li>• Mental durum değişiklikleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotansiyon</li><li>• Kanama ve Dissemine Intravaskuler Koagülasyon (DİK) bulguları</li><li>• Lökopeni veya lökositoz</li><li>• Trombositopeni</li><li>• Organ yetmezliği</li></ul> <p>Akciğer: Siyanoz, asidoz, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz Karaciğer: Sarılık Kalp: Konjestif yetmezlik</p>

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler olabileceği gibi olmayabilir de veya daha sonra da gelişebilir. Sepsis tablosundaki hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselmekle birlikte hastaların vücut ısısı normal ya da hipotermik de olabilir. Vücut ısısının hipotermik olması, sepsisin kötü klinik seyrine işaret eder. Ayrıca hastaların oligüri, hipotansiyon, trombositopeni gibi durumlarında da sepsis açısından şüphe uyanmalıdır(29).

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi yetmezlik yönünden risk altında olan organlardır. Bunlara ek olarak metabolik bozukluklar, koagülasyon bozuklukları da görülebilmektedir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık görülebilmektedir. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülebilir (30, 31).

Santral sinir sistemi tutulumu olmadan mental değişikliklerin olması sepsiste ensefalopatinin önemli bir bulgusudur. Ensefalopatide klinik tablo olarak, oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve şuurda küntlük şeklinde ortaya çıkar. Yaşlı hastalarda

şuur değişikliği özellikle ciddi sepsisin erken bulgusu olabilir. Ensefalopati kötü prognozla ilişkilidir fakat hasta iyileştiğinde serebral fonksiyonlar geri dönmektedir (32).

*Neisseria meningitidis*, *M. tuberculosis*, *sitomegalovirüs* ve *H. Capsulatum* nadiren adrenal kanamaya veya nekroza neden olarak adrenal yetmezliğe neden olur. Septik şok adrenal glukokortikoidlerin salınımını uyarır ve bazal düzeyi artırır. Dışarıdan verilen ACTH'a (250 µg) kortizol cevabının yetersiz alınması (<9 µg/dL) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (33, 34).

Sepsiste miyokardiyal disfonksiyon sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ve sağ ventrikül end-diastolik volümlerinde artma ve kalp hızında ve kardiyak outputta artış izlenebilir. Erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır ve perfüzyon genellikle bozulmaz, arteriyel kan basıncı düşer ve deri sıcaktır (sıcak şok). Bu dönemi şok takip eder, sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi, taşikardi, takipne klinik olarak şok kabul edilmektedir. Şokun uzaması ile periferik vazokonstriksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluğu belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soğuk ve soluktur (soğuk şok). Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm gelişir (36,37).

Sepsiste nadir görülen hipoglisemi çoğunlukla karaciğer, böbrek hastalığı veya malnütrisyonu olan hastalarda gelişir. Enfeksiyona akut metabolik cevapta glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direnci gelişir ve sonuç olarak da hiperglisemi izlenir. Hiperglisemi özellikle diyabetik hastalarda veya glukoz içeren sıvı alan hastalarda izlenir(33).

Trombositopeni ciddi sepsisteki hastalarda sık rastlanır ve pek çok sebebe bağlı gelişebilir, periferde immün olmayan yıkım ve kemik iliği süpresyonu en önemli nedenlerdir. DİK' in bir parçası olabileceği gibi tek başına da olabilir (33).

Sepsis en sık akut DİK nedenidir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik bülleler, akral siyanoz ve bazende gangrenler görülebilir. Yara yerinden, damardan enjeksiyon yerlerinden, intraarteriyel kateter yerlerinden ve derin doku içine sızıntı şeklinde kanamalar ve büyük deri altı hematomları sık görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde DİK görülmesi daha fazladır. DİK prevalansı enflamatuvar cevabın artması ile artmaktadır. Ciddi sepsisteki hastalarda prevalans %30-50' ye kadar artmaktadır. Sıklıkla kullanılan tanı kriterleri; trombosit sayısının <100.000 /mm<sup>3</sup> veya hızlı düşüşü, plazmada fibrin yıkım ürünlerinin (D-dimer) bulunması, PTZ' nin veya aPTT' nin uzaması (üst limitin 1,2 katına çıkması), plazmada antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörleri düzeylerinin düşmesidir (33).

Sepsiste değişik özellikte deri lezyonları görülebilmektedir. *Stafilokok* ve *streptokok* sepsislerinde deride metastatik enfeksiyonlar ve selülit sıklıkla gözlenir. Selülit dışında pirojenik ve eritrojenik toksinleri etkilerine bağlı olarak deride eritrodermi oluştururlar (33, 35).

Gram negatif bakteriyel sepsislerde de selülit, erizipele benzer deri lezyonları ve fasiit görülebilmektedir. *P. Aeruginosa* sepsislerinde ektima gangrenozum adı verilen 1-5 cm çapında yuvarlak veya oval, etrafı eritem ve indurasyonla çevrili, ortası ince vezikül ile başlayan daha sonra nekroza olan bir ülserle deri lezyonları oldukça patognomoniktir. Trombositopenik hastalarda lezyonun çevresi ekimotik olabilir. Bu lezyonların histopatolojik incelemelerinde, kapiller yatakta özellikle venöz tarafta bakteriyel invazyon ve trombüs görülür. Bu olayda doku hasarından, bakteri invazyonu dışında *P. aeruginosa* nın oluşturduğu proteaz enzimi ve ekzotoksinleri de sorumludur. Ektima tipi lezyonlar *P. aeruginosa* dışında *Aeromanas hidrophila* enfeksiyonlarında da görülebilir. Değişik deri lezyonları *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Bacteriodes* türleri ile oluşan sepsislerde de görülebilir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik vezikül veya büllü lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyal deri lezyonları görülebilir. Sepsis ve DİK, hastalarda, el ve ayak parmaklarında, kulak ve burun uçlarında nekroza kadar giden, akrosiyanoza yol açabilir. Bu lezyonlar gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir, gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise nadiren gözlenir (35-37).

Sepsiste hiperventilasyon, ARDS, solunum kaslarında yetersizlik akciğer bulguları olarak görülmektedir. Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da diffüz pnömonigelişebilir. Akut akciğer hasarının tanısı, pnömoni ve kalp yetmezliği olmadığı dışlandıktan sonra, arteriyel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon ile konur. Eğer hipoksemi ileri düzeyde ise ARDS olarak değerlendirilir. ARDS veya şok akciğeri, gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık gözlenir. ARDS'de bakteriyemik nekrotizan pnömoni, alveoler kapiller permeabilitesinin bozulmasına bağlı akciğer ödemi ve DİK'e bağlı akciğerlerde makro ve mikroembolizasyon görülmektedir. Klink tablo hipoksi, sağ sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. ARDS tablosu düzelen hastalarda önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik gelişir. Restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma izlenir (21, 32, 33)

Renal fonksiyonlara bakıldığında ciddi sepsiste sıklıkla azotemi ve oligüri izlenir. Renal anormallikler minimal protenüriden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişir. Patogeneizde hipovolemi, hipotansiyon renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle

aminoglikozidler) rol alır. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Bakteriyel endokardit, ventriküler şant enfeksiyonu, piyojenik organ enfeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden enfeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (32, 33).

Periferik vazodilatasyon bağlı visseral organlarda perfüzyon azalır. Septik şokta morbidite ve mortalite doku hipoperfüzyonunun derecesi ile ilişkilidir. Bağırsakların bariyer fonksiyonları bozulabilir ve kan dolaşımına bakteri geçişi olur. Ayrıca üst gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal ve kimyasal içeriğin trakebronşiyal sisteme aspirasyonu nozokomiyal pnömoni gelişimine neden olur. Gastrik ve duodenal mukozada küçük erozyonlar üst gastrointestinal sistemde kanamalara neden olabilir. Septik şoktaki hastalarda izlenen ileus, şok düzeldikten sonra bir veya iki gün devam edebilir (33).

Sepsisle ilgili en önemli anormallik kolestatik sarılıktır. Direk ve indirek bilirubinde artış ile karakterizedir. Ciddi sepsisteki hastalarda alkalen fosfataz, bilirubin ve aminotransferaz enzimlerinde artış sıklıkla ancak ağır karaciğer yetmezliği çok nadirdir (32, 38).

Sepsisteki hastalardaki immün disfonksiyon sonucu latent Herpes simplex virüs ve CMV enfeksiyonlarının reaktivasyonu cerrahi yoğun bakımdaki sepsis hastalarında tanımlanmıştır(31).

### **2.1.7. Sepsisin Tanısı**

Yapılan çalışmalara rağmen sepsis tanısı hala klinik işaretlerin nonspesifik kombinasyonları ve biyokimyasal anormalliklerle konulabilmektedir. Sepsis tanısı ve tanımlamasındaki en önemli problem hastalığın heterojen bir yapıya sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Sepsis, özellikle yoğun bakımda tanı konulması zor bir durumdur. SIRS kriterleri sadece ateş veya hipotermi, taşikardi, takipne ve artmış veya azalmış beyaz küre sayısını içerir ama muhtemel semptom ve bulguların listesi daha fazladır. Ne yazık ki bu kriterlerin hiçbiri spesifik değildir. SIRS' taki bir hastaya sepsis tanısı konulabilmesi için enfeksiyon tanınabilmesi ve kanıtlanabilmelidir veya güçlü klinik şüphe olmalıdır. Daha önce sağlıklı olan kişide purpura fulminans, selülit, toksik şok sendromu, toplumdan kazanılmış pnömoni gibi klinik olarak aşikar bir enfeksiyon veya yaradan pürülan bir akıntı veya steril olan bir boşlukta enfeksiyon (mesane, peritoneal veya plevral boşluk, beyin omurilik sıvısı) tanı koymamıza yardımcı olabilir. Enfeksiyon tanısı kesin olarak patojenlerin, kan veya doku kültürlerinde üremesi ile anlaşılır. Ancak kültürler 6-48 saatte sonuç verirler ve %30'unda üreme olmaz; ayrıca sepsis patojenler bağlı olmayıp, patojenlerin ürettiği toksinlere bağlı da oluşabilir. Bu neden-

lerle bazı bakteri türlerinin hızlı (<4 saat) tanısını sağlayan moleküler yöntemler geleneksel kültür yönteminin yerini alabilir (39, 40).

Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı sepsis tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 1. Sepsis Tanı Kriterleri (3)**

<b>Kanıtlanmış veya şüpheli bir enfeksiyon ile birlikte:</b>
<b>Genel bulgular</b> Ateş (>38.3°C) Hipotermi (< 36°C) Kalp hızı > 90/dk yada yaşa göre normal değerini iki SD fazlası Taşipne Mental durum değişikliği Ciddi ödem yada pozitif sıvı dengesi (24 saat içinde > 20 mL/kg) Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glikozu > 140 mg/dL yada 7,7 mmol/L)
<b>İnflamatuvar bulgular</b> Lökositoz ( WBC > 12,000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) Lökopeni ( WBC < 4,000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) %10 fazla immatür formula birlikte normal WBC sayısı Plazma C-reaktif protein normal değerinden iki SD fazlası Plazma prokalsitonin normal değerinden iki SD fazlası
<b>Hemodinamik bulgular</b> Arteriyel hipotansiyon (SKB <90mmHg, OAB <70mmHg yada SKB > 40mmHg azalma yada yaşa bağlı normal değerden en az iki SD az olması)
<b>Organ disfonksiyon bulguları</b> Arteriyel hipoksemi ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ) Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat idrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat ) Kreatinin artışı > 0,5mg/dL yada 44,2 $\mu\text{mol/L}$ ) Koagülasyon anormallikleri (INR > 1,5 yada aPTT > 60 s) İleus (barsak seslerinin yokluğu) Trombositopeni (trombosit sayısı < 100,000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) Hiperbilirubinemi ( plazma total bilirubin > 4mg/dL yada 70 $\mu\text{mol/L}$ )
<b>Doku perfüzyon bulguları</b> Hiperlaktatemi (> 1mmol/L) Kapiller yeniden dolmada azalma yada ciltte renk değişikliği

Doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu kriterlerin herhangi birisinin enfeksiyona bağlı olduğunun düşünülmesi ciddi sepsis olarak tanımlanmaktadır.

**Tablo 2. Ciddi Sepsis (3)**

Sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonu yada organ disfonksiyonu ( aşağıdakilerin herhangi biri enfeksiyon nedeniyle oluşursa)
Sepsisin indüklediği hipotansiyon
Laktat yüksekliği
Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat idrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat
Akut akciğer hasarı ile PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 (enfeksiyon kaynağı pnömoni olmadan)
Akut akciğer hasarı ile PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 (enfeksiyon kaynağı pnömoni )
Kreatinin > 2,0 mg/dL (176,8 µmol/L)
Bilirubin >2 mg/dL (34,2 µmol/L)
Trombosit sayısı <100.000 µL
Koagülopati (INR > 1,5)

Yeterli sıvı tedavisine rağmen sepsisli hastalarda, SKB'nın 90 mmHg'nin altında olması, OAB'nin 65 mmHg'nin altında olması veya kan basıncının bazal normal değerinden 40 mmHg kadar düşmesi septik şok olarak tanımlanmaktadır.

Sepsiste, enfeksiyondan sorumlu patojenlerin tanımlanması için antibiyotikler uygulanmadan önce (>45 dakika) uygun kültürlerin alınması önerilmektedir. İşlem hemen yapılmıyorsa örnekler dondurulabilmekte veya soğutulabilmektedir.

Periferik ve vasküler girişimlerden en az iki set kan kültürü alınmasını önerilmektedir. Kalıcı kateteri olan (48 saatten fazla) hastalarda kateterinin her bir lümeninden en az bir kan kültürü alınması önerilmektedir. Kan kültürleri farklı yerlerden alınıyorsa, aynı zamanda alınması önerilmektedir. Her iki kültürde de aynı organizma saptanırsa, bu organizmanın sepsise yol açma olasılığı artmaktadır.

Ayrıca, idrar, serebrospinal sıvı, yaralar veya enfeksiyon kaynağı olabilecek diğer vücut sıvıları gibi başka bölgelerden kültürler antibiyotik uygulamada anlamlı gecikme yapmıyorsa tedavi öncesinde alınmalıdır.

Enfeksiyonun ayırıcı tanısında kandidiazis olduğu zaman 1,3 β-D-glukan analizi, mannan ve anti-mannan antikor analizlerinin kullanımı önerilmektedir. Önerilen bu testler, standart kültür metodlarından anlamlı olarak daha erken pozitif sonuçlar vermektedir fakat bu sonuçlar yanlış pozitif sonuçlar olabilmektedir(3).

## 2.1.8. Sepsisin Tedavisi

### Başlangıç Resüsitasyonu

Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde CVP'nin entübe olmayan hastalarda 8 mm Hg'nin, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ise 12 mm Hg'nin üzerinde olması istenir. Hipovolemiden şüphelenilen hastalara 30 dakikada 1000 ml üstü kristalloid uygulanmalıdır. Sepsisin yol açtığı doku hipoperfüzyonu durumunda, daha fazla sıvı uygulamalarına ihtiyaç duyulabilir. Ciddi sepsisli hastaların intravasküler sıvı volüm defisiti derecesi değişkenlik göstermektedir. Kapiller sızıntısı olan venodilatasyonlu hastalar, ilk 24 saatte daha fazla sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyarlar. Sıvı resüsitasyonunun takibi hemodinamik parametreler olan CVP, arteriyel basınç, kalp hızı, idrar çıkışı izlenerek yapılır. Sıvı alımı ve atımı arasındaki denge dikkatli takip edilmeli ve pulmoner ödem gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır(41). Resüsitasyonun ilk 6 saatinde sepsisin indüklediği hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonun hedefleri, tedavi protokolünün bir parçası olarak aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

- Santral Venöz Basınç (CVP): 8-12 mm Hg
- Ortalama Arter Basıncı (OAB)  $\geq$  65 mm Hg
- İdrar çıkışı  $\geq$  0.5 mL/kg/saat
- Süperior vena kava oksijen saturasyonu ( $Scvo_2$ )  $\geq$  %70 ya da miks venöz oksijen saturasyonu ( $Svo_2$ )  $\geq$  %65 olmalıdır.

Resüsitasyonun acil serviste septik şoklu hastalarda erkenden başlanmasının faydalı olduğuna dair birçok çalışma vardır. Resüsitasyona ilk 6 saatte başlanması 28 günlük mortalite oranını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Septik şok ya da ciddi sepsisin resüsitasyonunun ilk 6 saatinde sıvı resüsitasyonu ile  $Scvo_2$  70% ve  $Svo_2$  65% altındaysa, hematokriti  $\geq$  30% yapacak şekilde eritrosit transfüzyonu ve/veya dobutamin infüzyonu (maksimum 20  $\mu$ g/kg/dk) uygulanması önerilmektedir (3).

## **Antimikrobiyal Tedavi**

Ciddi sepsis ve septik şok tablosundaki hastalara en kısa sürede intravenöz (IV) antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Antibiyoterapi başlanmadan önce hastalardan gerekli kültürler için örnekler alınmalıdır. Ancak kültür alınması tedavi başlamasını geciktirmemelidir. İlk başlanacak olan ilaçların tüm mikroorganizmalara karşı etkisi olan, infeksiyon kaynağına yeterli düzeyde penetre olabilen ampirik türde ilaçlar olmasına özen gösterilmelidir (42).

Antimikrobiyal rejim için süperenfeksiyonları ve direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi ve maliyeti azaltmak için antimikrobiyal ajan kullanımını daraltma anlamında günlük değerlendirilmesi önerilmektedir.

Başlangıçta septik görünen fakat sonrasında enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesinde, hekime yardım için düşük prokalsitonin seviyeleri veya benzer belirteçlerin kullanılmasının yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Sepsisli nötropenik hastalarda ve *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi tedavisi zor, ilaç direnci çok olan bakteriyel patojenlerin olduğu hastalarda kombine antibiyotik tedavisi uygulanması vurgulanmaktadır.

Ampirik kombinasyon tedavisi 3-5 günden fazla uygulanmamalıdır, kültür sonucundaki antibiyotik duyarlılık sonucu ile en uygun tekli antibiyotik tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Tedavi süresi genellikle 7–10 gün olarak belirlenmiştir fakat yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, *S. aureus* bakteriyemisi, bazı fungal veya viral enfeksiyonlar veya nötropeniyi içeren immunolojik yetersizlikleri olan hastalarda daha uzun süreli tedaviler önerilmektedir.

Viral kökenli ciddi sepsis ve septik şoktaki hastalara mümkün olan en kısa sürede antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (3).

## **Kaynak Kontrolü**

Belirli bir anatomik bölge enfeksiyonu tanısında acil kaynak kontrolü için dikkatli olunmalıdır (nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu, diffüz peritonit, intestinal infarktüs gibi). Teşhis mümkün olduğunca çabuk konmalı ya da dışlanmalıdır. Mümkünse teşhisten sonraki ilk 12 saat içinde kaynak kontrolü yapılmalıdır.

Potansiyel enfeksiyon kaynağı olarak enfekte peripankreatik nekroz saptandığında, canlı ve cansız dokuların uygun sınırı oluşana kadar kesin müdahalenin geciktirilmesi önerilmektedir.

Ciddi septik hastada kaynak kontrolü gerektiğinde, en az fizyolojik travma yaratacak olan etkin girişim uygulanması önerilmektedir. IV girişim materyali ciddi sepsis veya septik şokun olası kaynağı ise başka bir IV girişim sağlandıktan sonra, hemen çıkarılması tavsiye edilmektedir.

Sepsis yönetiminde kaynak kontrolünün ilkeleri enfeksiyon odağını belirlenmesi ve enfeksiyona sebep olan kaynak kontrolünün sağlanmasıdır. Özellikle apse drenajı yapılmalı, enfekte nekrotik doku debride edilmeli, potansiyel enfekte cihaz yada mikrobiyal kontaminasyon kaynağı ortadan kaldırılmalı ve kontrol altına alınmalıdır (43).

### **Enfeksiyonun Önlenmesi**

Oral ve sindirim sistemi dekontaminasyonu, ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltıcı yöntem olarak araştırılmaktadır. Oral klorheksidin glukonatın, ciddi sepsisli YBÜ hastalarında, ventilatör ilişkili pnömoni riskini azaltmak için orofarengeal dekontaminasyon şekli olarak kullanılması önerilmektedir (3).

Sepsis hastaları bakımı sırasında enfeksiyon kontrol uygulamalarına (el yıkama, uzman hemşire bakımı, kateter bakımı, bariyer önlemleri, hava yolu yönetimi, yatak başının kaldırılması, subglottik aspirasyonun önlenmesi) dikkat ederek başlanması önerilmektedir (44).

## **Sıvı Tedavisi**

Bir sıvının diğerine göre daha üstün olduğunu kanıtlayacak bulgu olmamakla birlikte, septik şok sıvı resüsitasyonunda kristalloid sıvılar önerilmektedir. Ciddi sepsiste ve septik şokta hidroksietil nişastanın sıvı resüsitasyonunda kullanımı önerilmemektedir. Albumin ciddi sepsis ve septik şokta önemli miktarda kristalloid ihtiyacı olan hastalarda önerilmektedir.

Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu nedeniyle, hipovolemi şüphesi olan hastalarda en az 30 mL/kg kristalloid (bunun bir kısmı albumin ile karşılanabilir) miktarına ulaşılacak şekilde başlangıç sıvı yüklemesi yapılması önerilmektedir. Sıvı yüklemesi esnasında dinamik (nabız basıncında, atım hacminde değişme) veya statik (arterial basınç, kalp hızı) değişkenler üzerinden hemodinamik iyileşmeyi görene kadar sıvı uygulamasına devam edilmesi önerilmektedir (3).

## **Vazopresörler**

Vazopresör tedavisinde ilk önce OAB' in 65 mmHg'ye çıkartılması önerilmektedir. Vazopresör tedavi hipovolemi henüz düzelmemişken dahi yaşamı devam ettirmek ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon varlığında perfüzyonu sağlamak için gerekmektedir. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otoregülasyon bozularak perfüzyon defekti gelişebilir. Bununla birlikte bazı hastalarda vazopresör tedavi, minimal perfüzyon basıncı elde etmek ve yeterli akımı sağlayabilmek için de kullanılmaktadır (45, 46).

Bölgesel ve genel perfüzyonun değerlendirmesine yönelik kan basıncı, kan laktat konsantrasyonu, cilt perfüzyonu, mental durum ve idrar çıkışı önemli görülmektedir. Septik şoktaki hastalarda yeterli sıvı resüsitasyonu hemodinamik yönetimin en önemli unsurudur ve vazopresörler, inotropilerden önce kullanılmalıdır. Bununla birlikte vazopresörler ağır şoktaki hastalarda, diyastolik kan basıncı oldukça düşük olduğunda erken dönemde acil önlem amaçlı sıklıkla kullanılmalıdır. Bunlar uygulanırken diğer yandan sıvı resüsitasyonuna devam edilerek vazopresörleri sonlandırılması gerekmektedir.

Noradrenalin birinci tercih vazopresör olarak önerilmektedir. Yeterli kan basıncını sağlayabilmek için ek ajana ihtiyaç duyulduğunda adrenalin kullanılmalıdır. Vazopressin (0,03 U/dk' nın üstünde) hedef OAB'a ulaşma amaçlı veya noradrenalinin dozunu azaltmak amaçlı noradrenaline eklenebilmektedir. Düşük doz vazopressin sepsis ilişkili hipotansiyonun tedavisinde tek başına başlangıç vazopresör olarak önerilmez ve vazopressinin 0,03-0,04 U/dk' dan daha yüksek dozların kurtarma tedavisi olarak ( yeterli OAB' a diğer vazopresör ajanlarla ulaşamamışsa) tercih edilmesi önerilmektedir. Dopamin, noradrenaline alternatif

bir vazopresör ajan olarak seçilmiş hasta gruplarında (taşiaritmi riski düşük olan ve gerçek veya rölatif bradikardisi olan hastalarda) önerilmektedir. Böbreği korumak için düşük doz dopamin önerilmemektedir. Fenilefrin şu üç durum dışında septik şok tedavisinde önerilmez; noradrenaline bağlı ciddi aritmilerin gelişmesi, kardiyak output yüksek olmasına rağmen sürekli düşük tansiyon olması veya kombine inotrop / vazopresör ilaçlara rağmen hedef OAB'a ulaşmada yetersiz kalındığında kurtarıcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Vazopresör ihtiyacı olan tüm hastalara mümkün olan en kısa zamanda arteriyel kateter yerleştirilmesi önerilmektedir (3).

### **İnotropik Tedavi**

Artmış kardiyak dolum basıncı ve düşük kalp outputu görülen miyokard disfonksiyonu veya yeterli intravasküler volüme ve OAB' a ulaşılmış olmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi durumunda dobutamin infüzyonu 20 µg/kg/dk' nın üzerinde uygulanmalı veya vazopresörlere eklenmesi önerilmektedir.

### **Kortikosteroidler**

Erişkin septik şok hastalarının tedavisinde, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlandıysa intravenöz hidrokortizon kullanılması önerilmektedir. Ancak hemodinamik stabiliteye ulaşamadıysa intravenöz hidrokortizonun günlük 200 mg dozunda verilmesi önerilmektedir. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopresör ihtiyacı ortadan kalktığında steroid azaltılmalı, şok olmadığı sürece kullanılması önerilmemektedir (3).

Vazopresöre cevapsız septik şoklu (60 dk' dan uzun süren sıvı resisütasyonu ve vazopresöre rağmen hipotansiyon olan) hastaları içeren Fransa' da yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmada kortikosteroid tedavisi ile relatif adrenal yetmezlikli hastalarda mortalite oranlarının azaltılabildiğini ve şokun bariz bir şekilde tersine çevrilebildiğini göstermiştir (47).

Düşük doz hidrokortizon infüzyonu yerine tekrarlayan bolus dozlarda verilmesi önerilmektedir. Septik şoktaki hastalarda düşük doz hidrokortizol verilmesiyle ilgili yapılan bazı randomize çalışmalarda hiperglisemide ve hipernatremide ciddi bir artışa sebep olduğu gösterilmiş (3, 47).

## **Kan Ürünü Uygulama**

Sepsiste doku hipoperfüzyonu geliştirse, myokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama, siyanotik kalp hastalığı ya da laktik asidoz gibi klinik durumlar varsa ve erişkin hastalarda hemoglobin (Hgb) <7,0 gr/dL altında ise Hgb'yi 7,0-9,0 arası tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu önerilmektedir. Buradaki amaç, hastalara verilen eritrosit süspansiyonu ile oksijen sunumunu arttırmaktır. Ayrıca verilen eritrosit süspansiyonu oksijen tüketimini arttırmadığı varsayılır. ScvO<sub>2</sub> si düşük olup hematokrit seviyesi % 30 olan hastalarda, şokun ilk 6 saatinde resüsitasyon protokolüne göre eritrosit transfüzyon eşiği 7 gr/dl' dir(48).

Ciddi sepsisli hastalarda PLT seviyesi  $\leq 10.000/mm^3$  iken belirgin bir kanama olmasa bile veya önemli oranda kanama riski varken PLT seviyesi  $\leq 20.000/mm^3$  olduğunda profilaktik olarak trombosit verilmesi önerilmektedir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv işlem durumlarında daha yüksek PLT seviyesi  $\geq 50.000/mm^3$  önerilmektedir. Kanaması olmayan veya invaziv bir girişim planlanmayan hastalarda pıhtılaşmayla ilgili anormal laboratuvar değerlerini düzeltmek için taze donmuş plazma, intravenöz immünglobulin, antitrombin uygulaması önerilmemektedir (3).

## **Glukoz Kontrolü**

Ardışık iki kan şekeri seviyesinin > 180 mg/dL olduğunda insülin uygulamasına başlanması önerilmektedir. Glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızı sabitlenene kadar kan şekeri değerleri her 1-2 saatte bir kontrol edilmeli daha sonra her 4 saatte bir bakılmalıdır.

## **Bikarbonat Tedavisi**

Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozda pH  $\geq 7,15$  olduğunda hemodinamiyi iyileştirmek ya da vasopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat verilmesi önerilmemektedir (3).

## **Derin Ven Trombozu Profilaksisi**

Ciddi sepsis hastalarında venöz tromboemboliye karşı profilaktik olarak günlük subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) uygulanması önerilmektedir. Kreatinin klirensi < 30 ml/ dk ise deltaperin yada böbrek metabolizmasına düşük etkili DMAH yada unfraksiyone heparin (UFH) önerilmektedir. DMAH kullanımı için kontraendikasyon (trombositopeni, şiddetli koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda geçirilmiş intraserebral kanama) olan septik hastalarda, dereceli kompresyon veya aralıklı kompresyon cihazları için bir kontrendikasyon yoksa mekanik profilaktik tedaviler önerilmektedir.

## **Stres Ülser Profilaksisi**

Kanama risk faktörlerine sahip ciddi sepsis ve septik şoktaki hastalarda stres ülser profilaksisi olarak H<sub>2</sub> reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır. Stres ülser profilaksisi kullanılacağı zaman proton pompa inhibitörleri yerine H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin kullanımı önerilmektedir.

## **Nütrisyon**

Ciddi sepsis ve septik şok teşhisinden sonraki ilk 48 saatte tolere ettiği sürece tam açlık veya yalnızca intravenöz glukoz yada oral veya enteral nütrisyon uygulanması önerilmektedir. İlk haftada tam kalori beslenmeden kaçınmalı, düşük doz kalorigen biraz fazla verilmesi (günlük 500 kalorigen üstünde) ve tolere ettiği sürece kalori miktarı artırılması önerilmektedir. Ciddi sepsis ve septik şok teşhisinden sonraki ilk 7 günde intravenöz glukoz ve enteral beslenme yerine tek başına total parenteral nütrisyona veya parenteral nütrisyon ile enteral beslenme kombinasyonuna tercih edilmektedir(3).

## **2.2.Methemoglobin**

Kırmızı kan hücreleri (eritrositler) temel işlevini yerine getirmek üzere, 4 polipeptit zincirden oluşan hemoglobin molekülünü içerirler. Her polipeptit zincirde bir HEM proteini bulunur. HEM, içerdiği demir ile oksijen ve diğer gazlarla etkileşime giren ve bu gazların hemoglobin ve dolayısıyla eritrositler ile taşınmasında rol oynayan proteindir. Halihazırda oksijenle bağ yapabilecek HEM proteininin içerdiği demir, “indirgenmiş” yani “ferröz” (Fe<sup>2+</sup>) formdadır. Fizyolojik şartlarda oksijen taşınması işi, ancak indirgenmiş, yani ferröz demir içeren hemoglobinle mümkündür. Öyle ki oksijeni bağlayan ve oksihemoglobin haline gelen hemoglobin taşıdığı dokularda oksijeni bırakarak tekrar indirgenmiş haline döner.

Ferröz formdaki hemoglobinin, demir atomu bir elektron kaybettiğinde “ferrik” (Fe<sup>3+</sup>) forma dönüşür. Ferrik formda demir atomu içeren hemoglobine ise “methemoglobin” denir. MetHb, indirgenmiş hemoglobinin oksijen bağlayacağı elektronunu kaybetmiş, oksijen bağlama kapasitesi olmayan halidir. MetHb’in arttığı durumlarda dokulara oksijen taşınması aksayacağı için klinik olarak siyanoz ortaya çıkar.

Fizyolojik şartlarda hemoglobinin çok az bir kısmı (%0,5-3) yavaş bir hızda MetHb.’e okside olma eğilimindedir. Oksidatif strese yol açan infeksiyöz, travmatik, iskemik gibi birçok sebeple bu yüzde artar. İki mekanizma ile %1’in altındaki MetHb seviyeleri artmadan korunur (8). Bu iki mekanizma diaforaz tip 1 ve diaforaz tip 2, sırasıyla nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) ve NADPH bağımlıdır.

NADH bağımlı yol (diaforaz tip 1), MetHb indirgenmesinde temel rol oynayan fizyolojik enzimatik sistemdir (8). Bu sistemde NADH molekülünden MetHb'e sitokrom b5 redüktaz ile elektron transferi yapılır. Bu transferin sonucunda, Fe<sup>3+</sup> halinde demir içeriğine sahip MetHb, Fe<sup>2+</sup> halinde ki demir içeriğine sahip oksijen bağlayabilen hemoglobine indirgenmiş olur. Fizyolojik şartlarda MetHb'in bertarafının %95-99'u diaforaz tip 1 yolu ile gerçekleşmektedir (8).

### **2.2.1.Methemoglobinemi**

Kanda MetHb düzeyinin %1'in üzerinde olması methemoglobinemi olarak tanımlanır. Methemoglobinemi kardiyak ve pulmoner nedenler olmaksızın arterial oksijen saturasyonunda azalma ile ilgili bir durumdur ve konjenital ve edinsel olmak üzere 2 formu mevcuttur.

#### **Konjenital Methemoglobinemiler**

Konjenital methemoglobinemilerin büyük bir kısmı MetHb'i indirgeyen enzim sistemindeki doğuştan bozuklukların sebep olduğu MetHb düzeyinde yükselmelerle seyreden bir grup hastalıktır. Enzim eksiklikleri ile meydana gelen konjenital methemoglobinemilerin tamamı otozomal resesif kalıtım gösterir ve 22. kromozomdaki bir gen kaybından kaynaklanır. Tip 1b5R konjenital methemoglobinemide sitokrom-b5 redüktaz enzimi sadece eritrositlerde yoktur. Yani NADH bağımlı diaforaz tip 1 sistemi çalışmaz. Homozigot olanlarında siyanoze görünüm dışında sıklıkla belirti yoktur. MetHb seviyeleri %10-35 arasında seyrederek. Sağkalım beklentisi olumsuz etkilenmediği gibi gebelik sırasında da komplikasyon beklenmez. Heterozigotlar ise bir ilaç veya toksin maruziyeti ile semptomatik hale gelirler. Tip 2b5R konjenital methemoglobinemide tüm hücrelerde sitokrom-b5 redüktaz enzimi yoktur. Tip 2b5R'de ki heterozigot olgular tüm konjenital methemoglobinemi olgularının %10-15'ini oluşturur ve hem daha ciddi hem de daha ilerleyici seyrederek. Etkilenen olgularda ciddi ensefalopati, mental retardasyon gibi çeşitli nörolojik belirtilerle büyüme geriliği oluşur (49). Bu tipte sağkalım düşüktür, etkilenen infantlar sıklıkla ilk 1 yılda kaybedilir.

Bir diğer konjenital methemoglobinemi tablosu ise otozomal dominant kalıtılan hemoglobin M (HbM) üretimidir. Hemoglobin yapıtaşları olan sıklıkla alfa veya beta, nadiren de gama globülin genlerinde mutasyona bağlı oluşur. HEM proteininde proksimal veya distal histidinin yerine tirozin gelir. Sonuçta indirgenmeye dirençli, uzun ömürlü, ferrik formda demir içeren bir MetHb ortaya çıkar. Metilen mavisi de dahil olmak üzere etkin bir tedavi HbM hastalığı için ortaya konamamıştır (50).

### **Kazanılmış Methemoglobinemiler**

Konjenital forma göre daha sık rastlanılan kazanılmış form birçok ekzojen ajana maruziyet ile gelişebilmektedir (Tablo 3). Bu ajanlar doz aşımı ile methemoglobinemiye yol açabildiği gibi, standart dozlarda da methemoglobinemiye sebep olabilir. İnfantlar ve prematüreler, yetişkin sağlıklı bireylere göre daha düşük sitokrom b5 redüktaz aktivitesine sahip oldukları için ekzojen ajanlarla methemoglobinemiye daha yatkındır.

**Tablo 3. Methemoglobinemiye Sebep Olabilen Ajanlar**

Asetanilit	Dapson	Parakuat
p-amino salisilik asit	Lokal anestezipler	Fenasetin
Anilin	Menadion	Fenazopiridin
Benzen türevleri	Metokloropramid	Primakin
Klofazimin	Metilen mavisi*	Rasburikaz
Kloratlar	Nitritler ve türevleri	Resorsinol
Klorokin	Nitrobenzen	Sülfonamidler

\* Metilen mavisi her ne kadar methemoglobinemi tedavisinde kullanılsa da kendisi başlı başına paradoksal olarak oksidatif bir etkiye de sahiptir (51).

### **2.2.2. Methemoglobin Oranları ve Hastalıklarla İlişkisi**

Fizyolojik indirgenme mekanizmaları ile sağlıklı bireylerde %1'in altında tutulan MetHb oranı, toplam hemoglobinin %20-30'u gibi düzeylere çıktığı zaman klinik olarak belirgin tablolar oluşur. Özellikle %50'yi geçen düzeyler hayatı tehdit eder ve %70'i geçen oranlar ise sıklıkla ölümcüldür (51).

Klinisyenlerin karşısına sıklıkla ekzojen ajanlarla indüklenen, kazanılmış methemoglobinemi olarak çıkan ve konjenital formları da bilinen methemoglobinemiler, sıklıkla kliniği ile şüphe duyularak tanı konan tablolardır. Öte yandan kan gazı analizi ile birçok asemptomatik hastada MetHb düzeyi, toplam hemoglobindeki yüzdesi olarak hekimlere bir veri olarak sunulmaktadır. Bir oksidatif stresin ve bu stresi bertaraf eden mekanizmaların ye-

tersiz kalmasının sonucu olarak artan MetHb yüzdelерinin asemptomatik yükselişі birçok inflamatuvar tablonun erken tanısı için ve uzun dönem prognoz belirteci olarak araştırılmaktadır. Şiddetli bir inflamatuvar süreç olan SIRS ve sepsis de bu tablolardandır. Sepsiste lipopolisakkaritlerin NO salınımını arttırdığı ve bu yolla artan NO'nin hipotansiyona yola açtığı bilinmektedir. NO oksidan bir stres faktörü olarak hemoglobinin MetHb'e dönüşümünü arttırmaktadır (9, 52, 53). Kazanılmış methemoglobinemi sebeplerinden olan nitritler ve türevleri, bu mekanizmayla methemoglobinemiye yol açmaktadır (54).

Temelinde yatan şiddetli inflamatuvar süreç sebebi ile başlı başına bir oksidatif stres olan SIRS ve sepsis tanılı hastalarda da ölçülen MetHb oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir(53-55). Bu yükseklik sepsisin şiddeti ile de doğru ilişkilidir (56). Bu bilgiler ışığında methemoglobinemi tedavisinde kullanılan metilen mavisinin, sepsis tedavisinde de yeri olduğu düşünülmektedir .

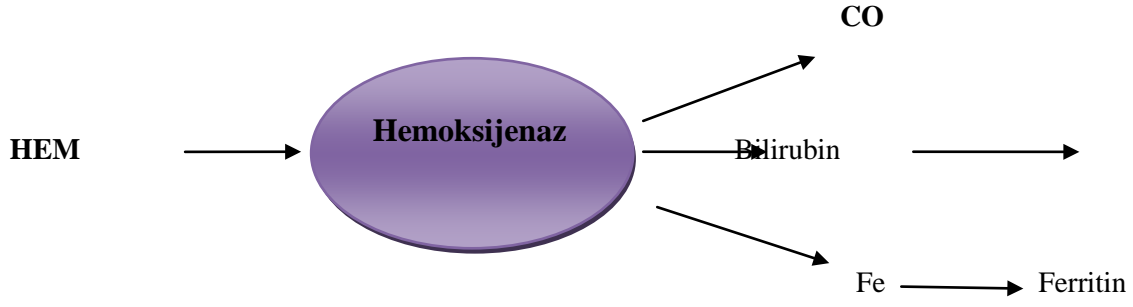
### **2.3.Karboksihemoglobin**

Kokusuz ve renksiz bir gaz olarak karbon monoksit (CO) toksik etkileri açısından acil hekimleri tarafından iyi bilinmektedir. Karbonlu bileşiklerin yanma reaksiyonu sırasında, ortamda yeterli miktarda oksijen bulunmaması sonucu, bir anlamda bu bileşiklerin tam yanmaması sebebiyle açığa çıkan CO gazı ile kaza sonucu zehirlenmeler, ülkemiz acil servislerinde sık görülmektedir (57).

CO'nin toksik etkisi hemoglobine olan afinitesinin, oksijenin afinitesinden 240 kat fazla olmasındandır. Bu sayede hızlıca oksijenle yer değiştirerek doku düzeyinde hipoksiye sebep olmaktadır. Ayrıca apoptosiz, lipid peroksidasyonu ve solunum enzimlerinde inhibisyon yaparak toksik etkilerini artırmaktadır (58). Ancak son yıllarda endojen olarak üretilen CO'nin birçok fizyolojik reaksiyonun regülasyonunda rol aldığı anlaşılmıştır.

#### **2.3.1. HEM Oksijenaz-1 ve Endojen Karbon Monoksit**

Vücuttaki CO'nin üç kaynağı bulunmaktadır. İlki hemoglobin molekülünde bulunan HEM proteinin enzimatik indirgenmesi sonucu oluşan CO iken; ikincisi HEM metabolizması dışı üretilen (lipid peroksidasyonu, bakteriler vb.) CO ve sonuncusu da ekzojen alımlardır. Endojen CO'nin yaklaşık %85'i HEM proteininin hemoksijenaz (HO) enzimi ile indirgemesi sırasında oluşmaktadır. (Şekil-1) Yine oluşan CO'nin %80'i ekspiryum sırasında ekshale CO olarak vücuttan atılmaktadır. Geri kalan kısmı kanda çeşitli fizyolojik reaksiyonlarda rol almakta veya metabolize edilmektedir (59).



**Şekil 1. HEM Katabolizması ve CO oluşumu**

HEM katabolizmasının temel enzimi olan HO enziminin üç tipi tariflenmiştir. HO-1 tüm tiplerden farklı olarak birçok uyarandan etkilenebilir ve indüklenebilen tek HO enzimidir. Proinflamatuvar sitokinler, bakteriyel toksinler, HEM proteini, hiperoksi, hipoksi, reaktif oksijen radikalleri gibi birçok uyarıcı HO-1 düzeylerini artırarak CO üretimini arttırmaktadır (58). HO-1 ve HO-2 insan solunum yollarında özellikle alveoler epitelde başta olmak üzere, alveolar makrofajlar ve fibroblastlarda üretilmektedir (59). HO-2, HEM katabolizmasının en yoğun olduğu karaciğer başta olmak üzere sırasıyla dalak, beyin, eritropoetik sistem gibi çeşitli dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (59, 60). HO-3 ise sadece ratlarda gösterilebilmiştir.

HEM proteininin katabolizmasının ürünleri olan biliverdin, demir ve ferritin çeşitli antioksidan ve sitoprotektif etkileri bilinmektedir. CO'nin etkileri tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber üç yolak üzerinden fizyolojik reaksiyonlara katıldığı düşünülmektedir. İlk yolda, üretilen CO'nin guanilat siklaz / cGMP sistemine etki ederek vasküler regülasyonda rol aldığı düşünülmektedir (61). Vasküler relaksasyon, düz kasların relaksasyonu bronkodilatasyon, platelet agregasyonunun inhibisyonu ve düz kas proliferasyonunun inhibisyonu bunlar arasındadır. Vazodilatör etkilerinin, özellikle akut akciğer hasarı ve hipoksiyle seyreden hastalıklarda, doku düzeyinde oksijenizasyonun ve perfüzyonun ayarlanmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir (61).

İkinci yolak ise anti-inflamatuvar etkiler olarak gruplandırılabilir. Bu etkileri, proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlekin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), makrofaj inflamatuvar protein 1 beta (MIP-1 $\beta$ ), granülosit monosit koloni koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerin üretimini inhibisyonu ile ilişkilidir. İnhibisyonu yaklaşık büyüklüğü 38 kilodalton olan mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) enzimi üzerindeki düzenleyici etkisi ile yapmaktadır. Yine son yıllarda aynı enzim üzerinden anti-apoptotik etkileri de tanımlanmıştır (62). Son yolak ise en az tanımlanabilen yoldur. CO'nin hücre içi sinyal

gibi davranarak veya çeşitli enzimlere [Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, sitokrom oksidaz] etki ederek HEM protein fonksiyonları üzerinde düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (58, 59).

### **2.3.2. Karboksihemoglobin Oranları ve Hastalıklarla İlişkisi**

Karbon monoksit kanda hemoglobine bağlanma yüzdesine göre oksimetrik yöntemle “karboksihemoglobin” şeklinde ölçülebildiği gibi ekspiryum havasında “ekshale CO (eCO)” şeklinde ppm (parts per million) cinsinden de ölçülebilmektedir. Birçok hastalıkta ve metabolik değişiklikte etkilendiği düşünülen COHb ve eCO düzeylerinin normal değer aralığı net değildir. Sağlıklı bireylerde, fizyolojik COHb düzeyleri %0.78-3.00 arasında değişen değerlerde kabul görmektedir (60). Yine sağlıklı bireylerde eCO düzeyleri ise 1 ile 8 ppm arasında değişmektedir (63). Aktif sigara içiciliği CO düzeylerini belirgin şekilde değiştirmektedir. Günlük içilen sigara sayısına bağlı olarak CO yüzdesi, 1.5 ile 6 katına kadar yükselmektedir (64, 65). Sigara içiminin bırakılması ile CO oranları, sigara içmeyen bireylerle benzer değerlere inmektedir (66).

HEM proteininin döngüsünü ve eritrosit yıkımını artıran hematolojik hastalıklarda COHb düzeyleri yüksek saptanmaktadır (67). Talasemi, orak hücreli anemi veya hemolizle giden Gilbert sendromu gibi hemolizle seyreden birçok hastalıkta COHb düzeyleri yüksektir. Benzer şekilde HEM proteini döngüsünü artırarak ve inflamasyon aracılığıyla HO üzerindeki artırıcı uyarısıyla sepsis hastalarında COHb düzeyleri yüksek bulunmuştur (60).

### **2.4.Laktat**

Laktat ilk olarak 1780 yılında İsveç’li kimyager Carl Wilhelm Scheele tarafından, sütte gösterilmiş ve tanımlanmıştır (68). Bu keşiften ve tanımlamadan 70 yıl sonra ise Alman bilim adamı Joseph Scherer insan vücudunda 2.4ı, bugün ki tanımlamalara göre septik şokta olan ve daha sonra ölen bir hastanın kanında tespit etmiştir (68). Sonraki yıllarda ilk olarak hayvan deneyleriyle başlayan, devamında insanda yapılan bir çok çalışmada, laktatın doku hipoksisinin neticesinde üretildiği ortaya konmuştur (69).

Laktat, glikozun sitoplazmada glikoliz ile yıkımı ile ortaya çıkan pirüvatın üç ayrı metabolizasyon yolundan birinin ürünüdür (70). Pirüvatın laktata dönüştüğü reaksiyonu, laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi katalizler. LDH iki yönlü çalışabilen laktatı da pirüvata dönüştürebilen bir enzimdir. LDH özellikle böbrek, karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında bol miktarda bulunmaktadır (71). Bu yüzden miyokard infarktüsü, hematolojik hastalıklar ve

hipoksiyleberaber olan dolaşım yetmezliği gibi patolojik durumların bir kısmı LDH yükselmesine sebep olabilir (72). LDH enzimi pirüvatı, NADH ile laktata çevirir. Bu reaksiyon sadece sitozolde gerçekleşir. Çift yönlü bu reaksiyonun hangi yönde artacağı, laktat ve pirüvat arasındaki dengeye bağlıdır. İskemi sırasında oluşan laktat sadece dışarıdan alınan glukozdan değil, aynı zamanda miyokardiyal glikojen kaynaklıdır (73). Hipoksi durumunda nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) oluşumu engellenir ve böylece NADH/NAD oranı artar ve laktat düzeyi artar. Hayvan çalışmaları yüksek laktat seviyelerinin oksijen eksikliğinde artmış glukoz yıkımı için kuvvetli bir uyarı olduğunu göstermiştir (73). İskemiye maruz kalmış alanlarda, artmış glukozun laktata çevrilmesi mevcut iken perfüzyonu bozulmamış alanlarda, laktatın alınması ve kullanılması mümkündür (74). Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0.8 mol/kg/saat'tir (1300 mmol/gün). Laktatı metabolize ederek uzaklaştıran temel organlar ise %70 karaciğer ve %30 böbrektir. Kalp de laktat kullanımına katılır. Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz tarafından laktik asite çevrilir. Aköz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H<sup>+</sup> iyonuna dissosiyeye olur. Kısacası laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada sodyum bikarbonat tarafından tamponlanır (72).

#### **2.4.1.Laktat Düzeyleri ve Hastalıklarla İlişkisi**

Stres altında olmayan sağlıklı bir insanda plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0.5-1 mmol/L'dir. Kritik hastalarda 2 mmol/L'ye kadar laktat değerleri normal kabul edilir. Hiperlaktatemi ise ılımlı ve metabolik asidozun eşlik etmediği 2-4 mmol/L'ye yükselen laktat seviyelerini veya metabolik asidozun eşlik ettiği 5 mmol/L ve üzeri laktat seviyelerinin ölçüldüğü durumları tanımlar. Temelde plazma laktat düzeyleri laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade eder. İnsanda laktat L-izomeri halinde bulunur. Laktatın %70'i karaciğerde metabolize edilir. Karaciğere laktat girişi, hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur. Periportal hepatositlerde laktat; glukoneogenez ve daha az olarak da oksidasyon yoluyla karbondioksit ve suya metabolize edilir. İskelet ve kalp kası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübül hücreleri laktatın kalınını piruvata dönüştürerek bertaraf eder. Bu işlem için NAD gereklidir. Laktatın %5'ten azı ise renal yolla atılır (72).

### **2.4.1.1.Hiperlaktatemi Sebepleri**

#### **Laktat Üretiminde Artış**

Oksidatif stresin bir sonucu olarak doku hipoksisi olsun yada olmasın, tüketimden fazla olan laktat üretimi sebebiyle hiperlaktatemi görülür. Birçok durumda hiperlaktatemi sebebi multifaktöriyeldir (72). Altta yatan hastalığa dayalı oluşan oksidatif stresle enerji üretimi anaerobik yollarla yapılmaya çalışılır. Anaerobik yollara yönelmeye yol açan oksidatif stres, bazen de ilaçlar ve toksinlerle meydana gelir. Bunlarla birlikte kalıtsal metabolizma bozuklukları sebebiyle de anaerobik yollar normalden fazla çalışır halde olabilir. Tüm bu mekanizmaların bir sonucu olarak laktat üretimi artar (72).

#### **Artmış Glikoliz**

Glikoliz yolağının artmış aktivitesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD'a ihtiyaç vardır. Glikolizin anahtar enzimlerinden fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi glikoliz için hız sınırlayıcıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda, adenosin trifosfat (ATP) miktarının azalması ve adenosin monofosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK uyarılır. Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler de glikolizi uyarır. Ağır egzersiz durumunda tip 2 miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25-50 mmol/l'ye ulaşabilir). Bu artan glikoliz artmış kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben dinlenme ve gevşeme döneminde tip I miyositler artmış laktat metabolizmasından sorumludur (72).

#### **Metabolizma Bozuklukları**

Konjenital metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında pirüvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur (72). Kritik hastalık veya malignite durumunda oluşan protein katabolizması alanin üretir ve alanin de pirüvata dönüşür. Krebs siklusunun veya elektron transport zincirinin herhangi bir defekti pirüvat birikimine neden olur (75). Metabolik sebeplerle pirüvat artışının doğal sonucu olarak laktat oluşumu da artar.

#### **Hepatik Laktat Klirensinin Azalması**

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini ve hepatositlerin oksijen ihtiyacının %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme veya intrinsek karaciğer hastalıkları karaciğerin laktat klirensini azaltır (72).

## **Oral Antidiyabetik Ajanlar**

Laktat artışına yol açtığı net olarak bilinen oral antidiyabetik grubu biguanidlerdir. Biguanidlerin piruvat dehidrogenaz enzim aktivitesini azalttığı ve piruvattan laktat oluşun yolağın daha da aktifleştiği düşünülmektedir. Öte yandan metforminin gastrointestinal sistemde glikoz alımını arttırdığı ve bu sebeple portal vende laktatın arttığı düşünülmektedir. Bu durumun doğal bir sonucu olarak sistemik laktat miktarı artacaktır. Oral antidiyabetik ajanlarginlukoneogenezi de inhibe ederler. Bu inhibisyon da glikoneogenezin en sık kullanılan substratı olan laktatın birikmesine yol açar (76).

## **Ringer Laktat (Hartmann Solüsyonu)**

Damar içi sıvı replasmanı için yaygın kullanılan ringer laktat 29 mmol/L laktat içerir. Ringer laktat kullanımı haliyle egzojen bir laktat alımıdır. Glukoneogenezin substratlarından olan laktatın artışı ile glukoneogenez artacağından diyabetes mellitus gibi hiperglisemiye meyilli hastalarda kullanımı kısıtlıdır (77).

## **Kronik Karaciğer Hastalıkları Ve Laktat Transport Bozuklukları**

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı metabolize etme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir. Aynı şekilde laktatın transportunda aksaklık olması durumunda laktat seviyesi artar (72).

## **Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması**

Dokulardaki oksijenizasyon azaldığında veya oksidatif yollarda intrinsek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketimi azalacak, üretimi artacaktır (72).

## **Renal Atılımın Azalması**

Böbrekler laktatı, glukoneogenez ve oksidasyon ile elimine ederler. Renal eliminasyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir ve renal yetmezlik olduğu durumda hiperlaktatemi daha da belirgin hale gelir (72). Renal eşik 6-10 mmol/L'dir.

## **Çeşitli Hastalıklarda**

Sepsis, serebral iskemi, kanama, intestinal infarkt, kardiyak arrest, travma, büyük kemik kırıkları, akut batın gibi bir çok durumda, multifaktöriyel sebeplerle plazma laktat seviyesi atar (72, 78, 79). Tüm bu etmenlerin oksidatif bir stres ortamına ve doku hipoksisine yol açması, enerji gereksiniminin anaerobik yollardan elde edilmesine sebep olur. Laktat, kritik hastalarda mortalite hakkında da ipucu vericidir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma için, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu'nun 04 Mart 2016 tarihli, 2016/473 sayılı kararı ile onay alındı.

#### **3.1. Araştırmanın Yeri, Süresi ve Tipi**

Bu çalışma Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde sepsis tanısı almış, çalışma kriterlerine uygun 199 hastanın dosyaları taranarak yapılmıştır. Çalışma; gözlemsel retrospektif bir klinik çalışmadır.

#### **3.2. Veri Toplanması**

Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde sepsis tanısı almış hastaların demografik özellikleri, öz geçmişi, vital bulguları, laboratuvar bulguları, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri, mekanik ventilatör ve vazopressör ihtiyaçlarının olup olmadığı, kültürlerinde üreme olup olmadığı, mortalite değerleri, APACHE II ve SOFA skorları kayıt altına alındı.

#### **Çalışmaya dâhil edilme kriterleri :**

Bu çalışma Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde sepsis tanısı almış 18 yaş üstü hastaların dosyaları taranarak yapılmıştır.

#### **Çalışmaya alınmama kriterleri :**

18 yaş altı hastalar, gebeler ve aktif malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.3. İstatiksel Analiz

Araştırma verileri “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” programı kullanılarak bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamak üzere bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

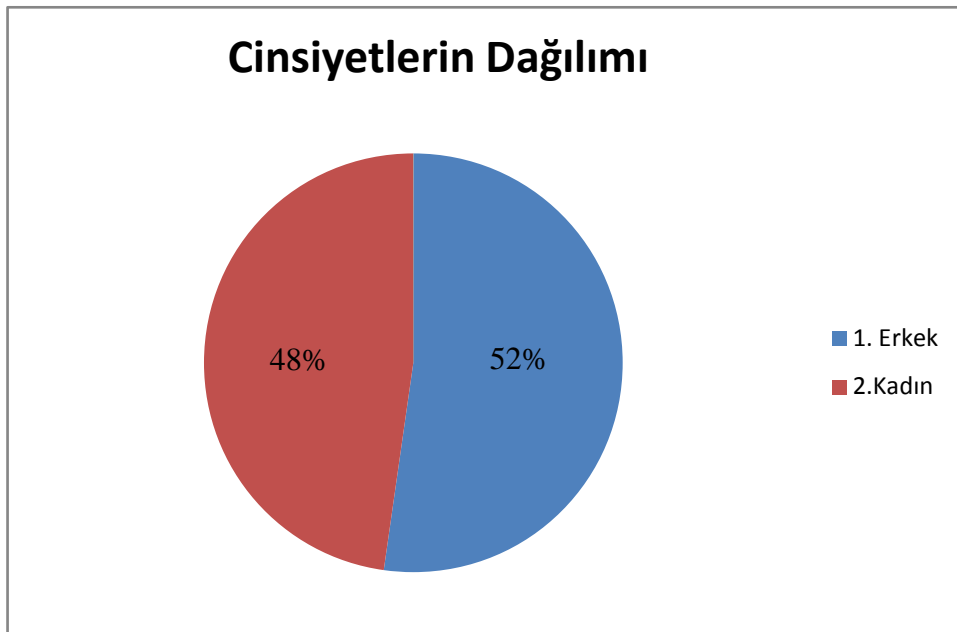
Çalışmamız Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde sepsis tanısı almış, çalışma kriterlerine uygun 199 hastanın dosyaları taranarak retrospektif olarak yapılmıştır.

Araştırmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması  $71,58 \pm 17,074$  (min:18-maks:97) saptandı. İncelenen hastaların %51,5'i (104) erkek, %47'si (95) ise kadındı (Tablo 5).

**Tablo 4. İncelenen Hastaların Yaş Ortalaması ve Cinsiyetlerinin Dağılımı**

Değişkenler	Hasta Grubu (n=199)
Yaş, mean $\pm$ SD	$71,58 \pm 17,074$
Cinsiyet	
• Erkek	104 (%56,7)
• Kadın	95 (%43,3)

**Şekil 2. İncelenen hastaların cinsiyet dağılımının pasta grafiği**



**Tablo 5. İncelenen hastaların vital ve laboratur bulguları**

<b>n:199</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<b>Nabız Sayısı</b>		
Normal	48	24,2
Taşikardik (>90)	138	69,3
Bradikardik (≤60)	13	6,5
<b>Vücut Sıcaklığı</b>		
Hipertermik (>38°C)	107	53,8
Normal (36-38°C)	89	44,7
Hipotermik (<36°C)	3	1,5
<b>Takipne veya hipokarbi</b>		
Normal	44	22,1
Takipneik (>20/dk)	79	39,7
Hipokarbik (PaCO <sub>2</sub> <32mmHg)	86	43,2
<b>Lökosit Sayısı</b>		
Lökositoz (>12,000/μL)	115	57,8
Lökopeni (< 4,000/μL)	53	26,6
Normal	31	15,6
<b>Kan Basıncı</b>		
Normotansif	48	24,1
Hipotansif (sistolik<90mmHg)	94	47,2
Hipertansif (sistolik>140mmHg)	57	28,7
<b>pH</b>		
Asidoz (<7,35)	46	23,1
Alkaloz (>7,45)	57	28,6
Normal(7,35-7,45)	96	48,3

İncelenen hastaların nabız sayılarına bakıldığında %69,3'ünün (n=138) taşikardik olduğu görüldü. Hastaların %53,8'i (n=107) hipertermik, %77,9'u (n=155) takipneik veya hipokarbikti. İncelenenlerin %57,8'inde (n=115) lökositoz, %26,6'sında (n=53) lökopeni varken, %47,2'si (n=94) hipotansif, %28,7'si (n=57) hipertansifti. Hastaların %28,6'sında (n=57) alkaloz, %23,1'inde (n=46) ise asidoz mevcuttu (Tablo 9).

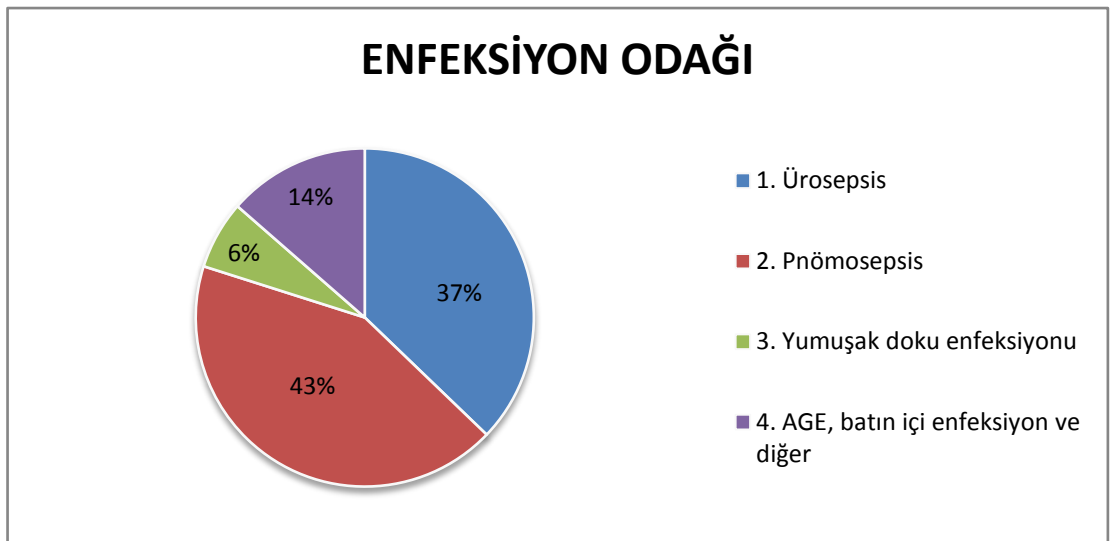
Araştırma kapsamında incelenen 199 hastanın başvuru anındaki kan gazı fCOHb, fMetHb ve laktat değerleri Tablo 6’da sunuldu.

**Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki kangazıCOHb, MetHB ve laktat düzeyleri**

	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. <b>Mean ± S</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>
<b>fCOHb (%)</b>	1,194±0,535	1,2(0-4,2)
<b>fMetHb (%)</b>	1,093±0,756	0,8(0,1-3,7)
<b>Laktat (mmol/L)</b>	2,759±2,959	1,7(0,1-21)

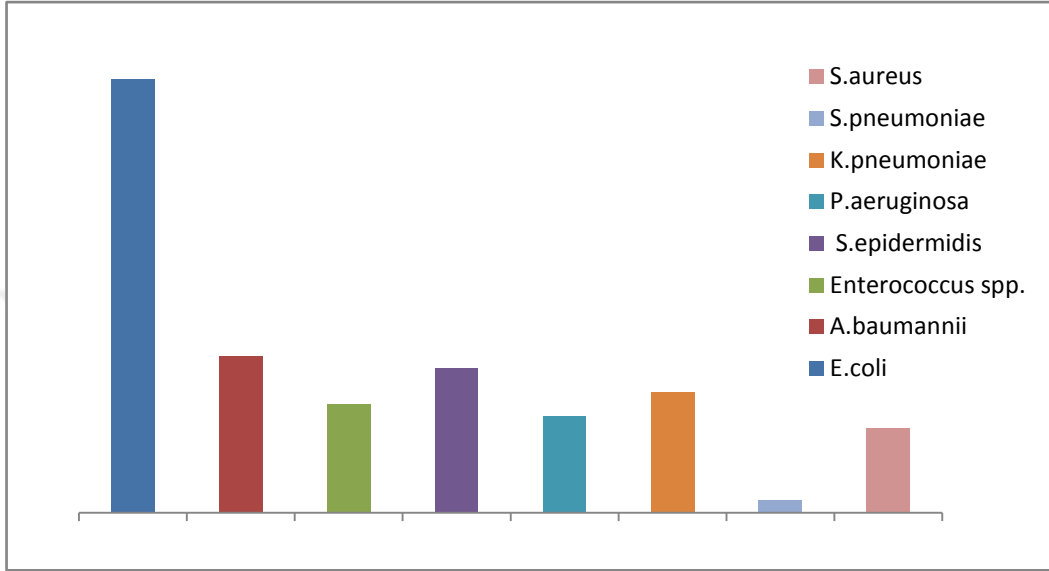
Hastaların başvuru anındaki fCOHb değeri ortancası %1,2 (min:0-maks:4,2) iken; fMetHb değerinin ortancası %0,8 (min:0,1-maks:3,7) ve laktat değerinin ortancası 1,7 mmol/L (min:0,1-maks:21,0) idi (Tablo 9).

**Şekil 3: İncelenen hastaların enfeksiyon odaklarının dağılımı**



Çalışma kapsamında incelenen 74 hastada ürosepsis (%36,6), 85 hastada pnömosepsis (%42,1), 13 hastada yumuşak doku enfeksiyonu (%6,4), 30 hastada AGE, batin içi enfeksiyon ve diğer enfeksiyonlar (%14,1) saptandı.

**Şekil 4: Kültürde Üreyen Mikroorganizmalar**



**Tablo 7. Kültürde üreyen mikroorganizmalar**

Üreyen Mikroorganizma	Sayı, n(%)
Staffilococcus aureus	7 (%3,5)
Escherichia coli	36 (%17,8)
Acinetobacter baumannii	13 (%6,4)
Enterococcus spp.	9 (%4,5)
Stafilococcus hominis-epidermidis	12 (%5,9)
Pseudomonas aeruginosa	8 (%4)
Klebsiella spp.	10 (%5)
Streptococcus pneumonia	1 (%0,5)
Üreme yok	103 (%50,5)

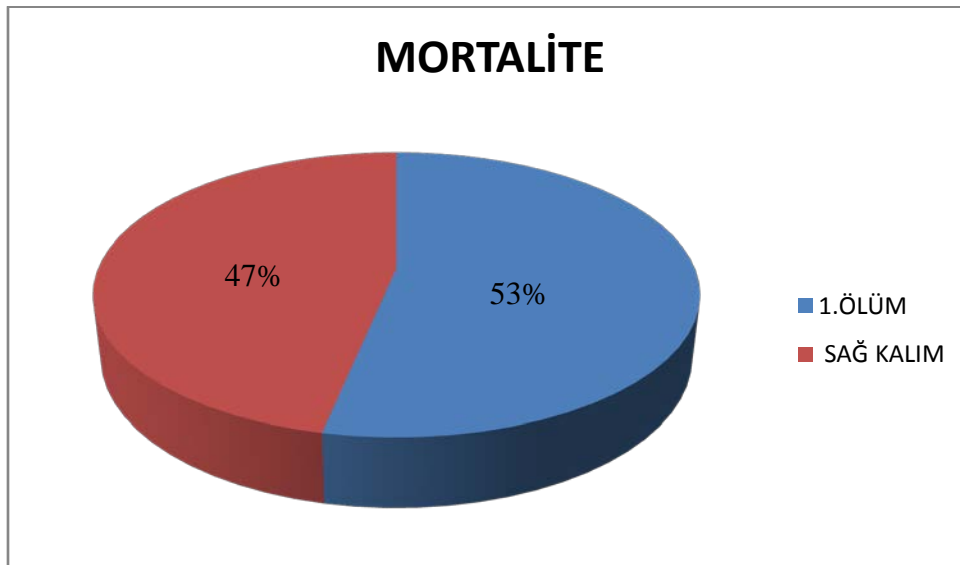
Sepsis tanısı ile hospitalize edilen hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre 7 hastada *Stafylokokkus aureus*(%3,5), 36 hastada *Escherichia coli* (%17,8), 13 hastada *Acinetobacter baumannii* (%6,4), 9 hastada *Enterococcus supp.* (%4,5), 12 hastada *stafilococcus hominis-epidermidis* (%5,9), 8 hastada *Pseudomonas aeruginosa* (%4), 10 hastada *Klebsiella supp.* (%5) ve 1 hastada *Streptococcus pneumonia* (%5) ürettiği saptanmıştır. 103 hastada ise (%50,5) kültürde herhangi bir mikroorganizma üremediği saptanmıştır.

**Tablo 8. Hastaların sepsis tanılarıyla mortalitelerinin karşılaştırılması**

Tanı	Mortalite, n(%)	
	Var	Yok
Ürosepsis	35 (%17,5)	29 (%14,5)
Pnömozeptis	50 (%25)	35 (%17,5)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	3 (%1,5)	10 (%5)
AGE, Batın İçi Enfeksiyon	18 (%9)	9 (%4,5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 106'sı (%53,2) hastanede ölürken 93'ü (%46,8) hastaneden taburcu olmuştur. Ürosepsisten ölenlerin sayısı 35(%17,5), pnömozeptisten ölenlerin sayısı 50(%25), yumuşak doku enfeksiyonundan ölenlerin sayısı 3(%1,5), AGE, batın içi enfeksiyon ve diğer sepsis sebeplerinden ölenlerin sayısı 18(%9) olarak saptanmıştır.

**Şekil 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite pasta grafiği**



**Tablo 9. Hasta özgeçmişleriyle fMetHbdüzeylerinin karşılaştırması**

Tanı		Sayı, n(%)	fMetHb, median (IQR)	p değeri
Kroner Arter Hastalığı	Var	30 (%15,1)	0,8 (0,9)	0,546
	Yok	169 (%84,9)	0,8 (1)	
Hipertansiyon	Var	99 (%49,7)	0,9 (1,1)	0,287
	Yok	100 (%50,3)	0,8 (1,1)	
Serebro Vasküler Olay	Var	48 (%24,1)	0,9(1,1)	0,154
	Yok	151 (%75,9)	0,8(1)	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Var	49 (%24,6)	0,9(1,2)	0,767
	Yok	150 (%75,4)	0,9(1)	
Diyabetes Mellitus	Var	45(%22,6)	0,8(1,1)	0,721
	Yok	154 (%77,4)	0,8(0,9)	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	46 (%23,1)	0,9(1,1)	0,328
	Yok	153 (%76,9)	0,8(1)	

Sepsis tanısı alan hastaların özgeçmişlerinde 30 (%15,1) vakada kroner arter hastalığı, 99 (%49,7) vakada hipertansiyon, 48 (%24,1) vakada serebro vasküler olay, 49 (%24,6) vakada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 45 (%22,6) vakada diyabetes mellitus, 46 (%23,1) vakada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastaların öz geçmişleriyle MetHb düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

**Tablo 10. MAP, kültür,cinsiyet ve mortaliteleri ile MetHb düzeyinin karşılaştırılması**

fMetHb			
n:199	n	median(IQR)	p değeri
<b>MAP</b>			
≤65mmHg	77	0,8(1)	0,933
>65mmHg	122	0,8(0,9)	
<b>KÜLTÜR</b>			
ÜREME VAR	97	0,8(1)	0,716
ÜREME YOK	102	0,8(0,9)	
<b>CİNSİYET</b>			
ERKEK	104	0,8(0,8)	0,366
KADIN	95	0,9(1,2)	
<b>MORTALİTE</b>			
ÖLÜM	106	0,8(0,9)	0,786
SAĞ KALIM	93	0,8(1,1)	

Araştırmaya dahil edilen hastaların; cinsiyetleri ve MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,366), kültürde üreme olup olmaması ve MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,716), ortalama arteriyel basınçları ve MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı, mortalite durumları ve MetHb değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,786) (Tablo 10).

**Tablo 11. Hastaların MAP, kültür,cinsiyet ve mortaliteleri ile COHb düzeyinin karşılaştırılması**

<b>fCOHb</b>			
<b>n=199</b>	<b>n</b>	<b>mean±sd</b>	<b>p değeri</b>
<b>MAP</b>			
≤65mmHg	77	1,432±0,523	0,523
>65mmHg	122	1,044±0,488	
<b>KÜLTÜR</b>			
ÜREME VAR	97	1,246±0,522	0,183
ÜREME YOK	102	1,145±0,546	
<b>CİNSİYET</b>			
ERKEK	104	1,158±0,537	0,312
KADIN	95	1,235±0,533	
<b>MORTALİTE</b>			
ÖLÜM	106	1,514±0,425	0,425
SAĞ KALIM	93	0,83±0,399	

Hastaların kan gazı analizindeki karboksihemoglobin düzeyleri ile ortalama arteriyel basınç(MAP), kültürde üreme, cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 12.Hastanede yatış süreleriyle COHb ve MetHb düzeyleri arasında korelasyonları**

	<b>p değeri</b>	<b>r değeri</b>
COHb	0,626	-0,035
MetHb	0,946	0,005

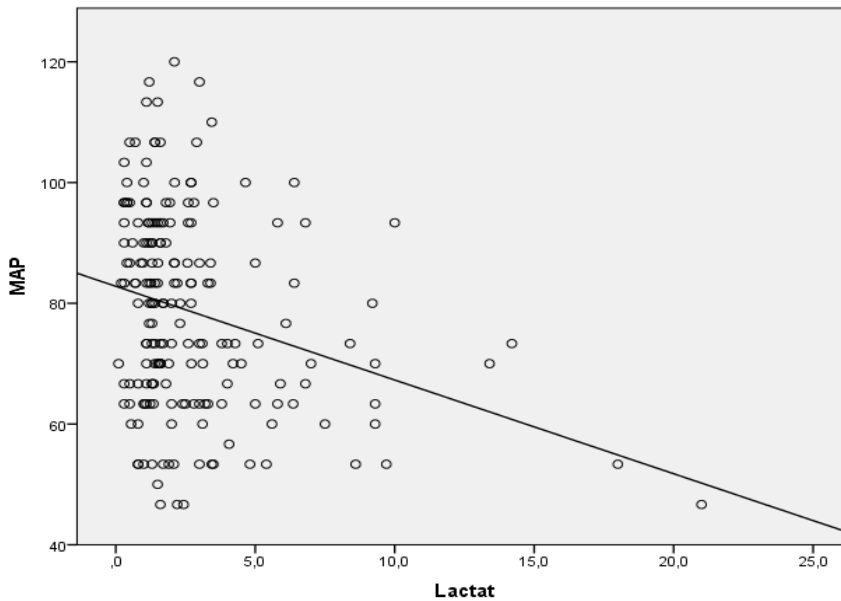
Hastaların hastanede yatış süreleri ile COHb düzeyleri arasında negatif yönde (r:-0,035), MetHb düzeyleri arasında pozitif yönde (r=0,005) düşük düzeyde bir korelasyon vardı.

**Tablo 13. Hastaların kültür, cinsiyet ve mortaliteleri ile laktat düzeylerinin karşılaştırılması**

Laktat			
n=199	n	median(IQR)	p değeri
<b>KÜLTÜR</b>			
ÜREME VAR	97	2,4(1,8 )	0,373
ÜREME YOK	102	1,7(1,6 )	
<b>CİNSİYET</b>			
ERKEK	104	1,6( 2,1)	0,275
KADIN	95	1,8(1,8 )	
<b>MORTALİTE</b>			
ÖLÜM	106	2,09(3,4 )	<0,001
SAĞ KALIM	93	1,6(1,5 )	

Araştırmada hastaların kültürde üreme durumu ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,373$ ). Hastaların cinsiyetleri ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,275$ ). Hastaların mortaliteleri ile laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

**Şekil 6: Laktat ile MAP 'ın korelasyonu:**



Hastaların ortalama arteriyel basınçları ve laktat düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde ( $r: -0,250$ ) korelasyon saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

## 5.TARTIŞMA

SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok vücutta birçok sistemi ilgilendiren oldukça karmaşık klinik tablolardır. Klinik olarak yapılan tanısız yaklaşımların çoğu hastalarda kötü prognozun önceden belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada acil serviste klinik olarak sepsis tanısı alan hastalarda methemoglobin düzeyinin prognoza etkisi araştırılmıştır.

Sepsisin klasik tanımı, enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir. Ancak bir çok sepsisli hastada enfeksiyon odağı gösterilememektedir. Diğer yandan tarvma, yanık, pankreatit gibi tablolar enfeksiyon olmamasına rağmen sepsis ile benzer klinik bulgular göstermektedir (80). Sepsiste mikroorganizmalar ve onların ürünleri vücut savunma mekanizmasını tetiklemektedir. Bunun sonucunda sitokin salınımı, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun intrinsik ve ekstrinsik yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olmaktadır. Bu mediatörlerin aktivasyon ve salınımı dolaşımında olurken aynı zamanda dokularda da meydana gelmektedir. Sepsiste tüm organ ve sistemleri etkileyen inflamatuvar bir reaksiyon görülür (80).

Sepsis özellikle yaşlılarda, immün yetmezliği olanlarda ve ağır hastalarda ölümün en sık nedenidir. Yoğun bakımlarda da ölüm en sık nedeni sepsistir. Amerika’da her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi hayatını kaybetmektedir (25). Sepsis hastalarında mortalite ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda, Crowe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane içi mortalite oranı %32,9, Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane içi mortalite oranı %35 olarak bulunmuştur. Ballester ve arkadaşlarının yaptığı sepsis ile ilgili bir çalışmada hastaların %42,5’i ölmüştür ve kadın ve erkek arasında mortalite farkı tespit edilememiştir(81). Bizim çalışmamızda sepsisli hastalarda hastane içi mortalite %53 olarak saptandı ve hastaların cinsiyetleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,655$ ). Bu bulgular ile çalışmamız literatüre benzerlik göstermektedir. Araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyetleri ve MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,366$ )

Günümüzde kan gazı analizi ile bazı hastalıkların tanısına varılabilmekte, tedavi etkinliği değerlendirilebilmekte ve hatta prognoz hakkında fikir edinilebilmektedir. Hekimlerin hemen yanibaşlarında bir kan gazı analizi cihazının sıklıkla bulunur hale gelmiş olması sebebiyle acil servis ve yoğun bakım klinisyenleri bu yolla çok sayıda parametre hakkında dakikalar içinde veri elde edebilmektedir. Solunum işi ile alışlagelmiş ilgili parametrelerin yanısıra bazı metabolik durum hakkında ipuçları veren parametreler de kan gazı analizinde bulunmaktadır.

Oksijen bağlama kapasitesi bulunmayan methemoglobin, insan vücudunda hemoglobine oranla %1'in altında tutulmaya çalışılır (82). Kan gazı analizi ile doğrudan bu oran ölçülmektedir. Çeşitli oksidan faktörlerin etkisiyle ferrik forma dönüşmüş hemoglobin olan methemoglobin, oluşum mekanizması sebebiyle çeşitli inflamatuvar durumların tanısı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiş ve bu hipotez üzerine araştırmalar yapılmıştır (53, 82). Schuerholz ve arkadaşları retrospektif olarak 655 dahili yoğun bakım hastasının MetHb oranlarını incelemiş, bu hastalardan sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok tanımına uyan 211 tanesini, septik olmayan diğer hastalarla kıyaslamışlardır (53). Septik hastalarda septik olmayanlara kıyasla daha belirgin olmak üzere, hastaların yoğun bakım ünitelerine girdikleri anda ve devam eden süreçte değişen SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorları ile anlamlı olarak ilişkilendirilebilen, MetHb yükseklikleri olduğunu ortaya koymuşlardır (53). Bu veriler ışığında sepsisin şiddeti ile MetHb yükseklikleri arasında açık bir ilişki bulunduğunu ve bu yönüyle MetHb'in, septik hastaların takibinde yararlı olabileceğini ifade etmişlerse de, sepsis tanısında MetHb oranlarının kullanılabilirliği noktasında bir hüküm veremediklerini belirtmişlerdir (53). Ohashi ve arkadaşları, sepsis ve septik şokta MetHb oranlarını; 8'i sepsis ve 6'sı septik şok tanımına uyan 14 yoğun bakım hastasında incelemiş, aynı yoğun bakımdaki 31 septik olmayan hastaya kıyasla MetHb'i yüksek bulmuşlardır (55). Biz de bu çalışmada sepsis hastalarında başvuru anındaki methemoglobin düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olup olmadığını araştırdık, ancak anlamlı bir MetHb yüksekliği tespit etmedik ( $p=0,786$ ). Ohashi ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada MetHb'in sepsisin iyileşme döneminde, seri ölçümlerle elde edilen veriler üzerinden değerlendirildiği belirtilmiştir. Biz ise bu araştırmada başvuru kan gazı ölçümleri ile elde edilen MetHb oranlarını dikkate aldığımızda sepsis tanımına uyan hastaların hastanede yatış süreleri ile MetHb düzeyleri arasında pozitif yönde ( $r=0,005$ ) düşük düzeyde bir korelasyon vardı.

Sepsise karşı bazı hasta gruplarının daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Kronik hastalıklar (DM, KOAH, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumlar sepsis için kolaylaştırıcı faktörlerdir (17). Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM ve malignite en yaygın altta yatan hastalık olarak tespit edilmektedir ve bunu kronik böbrek hastalığı ve karaciğer sirozu takip etmektedir (83). Alberti ve arkadaşlarının sepsisle ilgili çok merkezli uluslararası epidemiyolojik çalışmasında hastaların %60'ında malignite, %46'sında kronik böbrek yetmezliği, %42'sinde KOAH ve %36'sında DM altta yatan hastalıklar olarak bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda hastaların öz geçmişlerindeki hastalıklar en sık hipertansiyon (%49,7), KOAH (%24,6) daha sonra sırasıyla SVO (%24,1), kronik böbrek yetmezliği (%23,1), DM (%22,6) ve kronik arter hastalığı

(%15,1) gelmektedir. Çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda malignite bizim çalışmamızda dışlama kriteri olduğundan bu hastalarla ilgili veriler kayıt altına alınmamıştır. Çalışmamızda hastaların özgeçmişleriyle MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,001$ )

Alberti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsis hastalarında en sık akciğer kaynaklı, ikinci sıklıkla sindirim sistemi ve üriner sistem kaynaklı olduğu saptanmış. Hastaların %49,2' sinde gram negatif, %37,4 'ünde gram pozitif bakteriler ve %9,7' sinde mantar etken olarak bulunmuş (17). Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pnömoni (%40,2) en sık görülmekte, ikinci sıklıkla üriner sistem enfeksiyonu (%23,5), daha sonra sırasıyla intraabdominal enfeksiyonlar (%16,2) ve yumuşak doku enfeksiyonu (14,2) görülmüş (83). Bizim çalışmamızda literatürdeki gibi sepsis hastalarında en sık pnömoni (%43) ve üriner sistem enfeksiyonu (%37), daha sonra batın içi enfeksiyonlar (%14) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%6) görülmektedir. Hastaların sepsis tanıları ile MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,001$ ).

Kan kültürü sepsis için tanı kriterlerinden olsa da düşük duyarlılığa (%25-42) sahiptir (84). Blaster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37,9' unda kültür sonucu pozitif bulunmuştur (85). Vincent ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kültürlerin %60' ında üreme saptanmıştır (86). Bizim çalışmamızda kültür sonuçlarının %49,5' inde üreme saptandı. Sepsiste etken olarak karşımıza sıklıkla *Echerichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri gibi gram negatif bakteriler ve *Staphylokokkus*, *Streptokokkus* ve *Pneumokokkus* türleri gibi gram pozitif bakteriler çıkmaktadır (87). Vincent ve arkadaşlarının çalışmasında en sık etken %30 ile *Staphylococcus aureus*, %14 ile *Pseudomonas spp.* ve %13 ile *Escherichia coli* olarak belirlenmiştir (86). Valles ve arkadaşlarının yaptığı toplumdaki elde edilen bakteriyemili yoğun bakım ünitesine alınan 339 hastanın çok merkezli çalışmasında en yaygın patojenler *Escherichia coli* (%25), *Streptococcus pneumoniae* (%16), *Staphylococcus aureus* (%14), yaklaşık olarak %4'ü *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi gram negatif basiller olarak tespit edilmiştir (88).Alberti ve arkadaşlarının çalışmasında kültür sonuçlarında gram negatif bakteriler %49,2' sinde, gram pozitif bakteriler%37,4'ünde ve mantarlar%9,7'sinde sepsis etkeni olarak saptanmıştır (17). Martin ve arkadaşlarının çalışmasında sepsis etkeni %52,1'i gram-pozitif, %37,6'sı gram-negatif mikroorganizmalar olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sepsis tanısı ile hospitalize edilen hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre literatürebeyzer şekilde en çok *Escherichia coli* 36 hastada (%17,8) üretilmiştir. Bunun dışında 7 hastada *Staffilokokkus aureus*(%3,5), 13 hastada *Acinetobacter baumannii*

(%6,4), 9 hastada *Enterococcus supp.* (%4,5), 12 hastada *stafilococcus hominis- epidermidis* (%5,9), 8 hastada *Pseudomonas aeruginosa* (%4), 10 hastada *Klebsiella supp.* (%5) ve 1 hastada *Streptococcus pneumonia* (%5) ürettiği saptanmıştır. 103 hastada ise (%50,5) kültürde herhangi bir mikroorganizma üretilmediği saptanmıştır.

Povoa ve arkadaşlarının YBÜ' de yatan sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada sepsisli hastalarda ortalama CRP değeri 148mg/dl olarak yüksek saptanmış (89). Suprin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik şoklu hastalarda prokalsitonin ve CRP düzeylerinin ciddi sepsis, sepsis ve SIRS' lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır (90). Bu çalışmadan farklı olarak Sudhi ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada serum prokalsitonin düzeyi ile sepsis derecesi arasında anlamlı fark tespit edilmemiş (91). Bizim çalışmamızda CRP ortancası (IQR) 143 (104) mg/dl, prokalsitonin ortancası (IQR) 5 (19,34) mg/dl olarak saptandı. MetHb düzeyi ile prokalsitonin ve CRP arasında korelasyon bulunmadı.

Vazopresör tedavisinde ilk önce OAB' in 65 mmHg'ye çıkartılması önerilmektedir. Vazopresör tedavi hipovolemi henüz düzelmemişken dahi yaşamı devam ettirmek ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon varlığında perfüzyonu sağlamak için gerekmektedir. OAB' in eşik değerinin altına indiğinde basınca bağlı olarak kritik vasküler yataklarda otoregülasyon ve perfüzyon kaybolabilmektedir. Bununla birlikte bazı hastalarda vazopresör tedavi, minimal perfüzyon basıncı elde etmek ve yeterli akımı sağlayabilmek için de kullanılmaktadır (45, 46).Çalışmamızda MAP  $\leq$ 65mmHg olan hastalarda MAP>65 mmHg hastalar arasında MetHb düzeyleri arasından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,933).

Karbonmonoksit (CO) denilince, özellikle acil servis hekimlerinin aklına genellikle zehirlenme olguları gelse de son yıllarda endojen olarak üretilen CO'in çeşitli hastalıklarla ilişkisi üzerine araştırmalar yapılmıştır (92). Tenhunen ve arkadaşları 1968 ve 1969 yıllarında peş peşe yaptıkları yayınlarla tarifledikleri hem-oksijenaz enzim sistemi ile endojen üretim kaynakları anlaşılmaya başlayan CO'in, daha sonraki yıllarda hücre içi sinyal sisteminin bir üyesi olduğu anlaşılmıştır (92-94).

Halen zehirlenme vakaları haricinde sağlıklı bireylerde COHb'in normal değerleri tam olarak bilinmese de bu konuda çalışmalar yapılmıştır. De Siqueira ve arkadaşları, COHb referans değerlerini belirlemek için 200 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışmada COHb ortalamasını  $1,00 \pm 0,75$  şeklinde bulurken bu değeri erkeklerde  $0,93 \pm 0,76$ , kadınlarda  $1,04 \pm 0,73$  şeklinde bulmuşlardır (95). Araştırmamızda COHb değerlerinin ortalaması literatüre benzer olarak,  $1,194 \pm 0,535$  bulundu. COHb yüzdesi ortanca değeri de %1,2 (min: 0; maks:4,2) idi.

De Siqueira ve arkadaşlarının COHb referans değerleri üzerine yaptığı çalışmada cinsiyet ile COHb değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (95). Araştırmamızda da sepsis tanımlı 199 hasta 104'ü erkek, 95'i kadın olmak üzere, cinsiyetlere göre de COHb değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,312$ ).

Moncure ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitelerinde yatan sepsis ve ağır sepsise girmiş travma hastalarının COHb değerlerini inceledikleri prospektif bir çalışmada, 46 hastadan, başvuru anı ve takip sırasında alınan 76 kan gazı COHb oranı değerlendirilmiş; sepsis ve ağır sepsis tanımına uyan durumlarda COHb oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Moncure ve arkadaşları ağır sepsis tanımına giren hastalarda, tansiyonu normal olan hastalara göre de COHb oranlarını anlamlı olarak yüksek bulmuştur (96). Ancak aynı çalışmada COHb oranlarının infeksiyöz bir odağı gösterilen hastalarda, gösterilemeyenlere göre anlamlı bir farkının bulunmadığı ifade edildiği gibi; COHb ile mortalite de ilişkilendirilememiştir. Çalışmamızda  $MAP \leq 65$  mmHg olan hastalarda  $MAP > 65$  mmHg hastalar arasında COHb düzeyleri arasından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,523$ ).

Kültürde üreme olan hastalar ve üreme olmayan hastalar arasında COHb düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. COHb'in infeksiyöz odak bulunan hastalarda bir farklılığının olmaması bakımından araştırmamız; Moncure ve arkadaşlarının bulguları ile örtüşmektedir. Yine Moncure ve arkadaşları ile örtüşen, araştırmamızdaki bir diğer durum, hastaların mortalitesi hakkında COHb'in bir belirteç olamayacağıdır.

Laktatın, doku hipoksisinin sonucunda ortaya çıktığı, uzun zamandır bilinmektedir. Doku hipoksisine yol açan birçok sebep, kısa bir süre içinde laktat düzeylerinde yükselmeye yol açar. Yoğun hipoksik stres altındaki dokulara uygulanan başta resüsitatif işlemler olmak üzere tedaviler ile bu laktat yükseklikleri gerilemektedir. Gerileyen laktat düzeyleri ile kliniğin iyileşmesi arasında dramatik bir ilişki bulunmakta ve hem bu sebeplerle hem de kan gazı analizi ile dakikalar içinde elde edilen bir veri olması sebebiyle laktat düzeyi, klinisyenlere tedavi takibinde de yol göstermektedir (97).

Sepsis dokular için önemli bir hipoksik stres kaynağıdır. Dolayısıyla bu tablolardaki hastalarda laktat düzeyleri, bazı araştırmalara tanı, tedavi takibi, prognoz ve mortalite tahmini ile tedavi hedefi noktasında konu olmuştur. Mikkelsen ve arkadaşları, iki yılda acil servise başvuran 830 hastayı inceledikleri araştırmalarında, başvuru sırasında şiddetli sepsis veya septik şok tanımına uyan hastaların 28 günlük mortaliteleri ile ilk kan gazı laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bildirmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda da sepsis hastalarında laktat düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulmuştur.

Singer ve arkadaşları ise acil serviste takip edilen 258 sepsis hastasının monitorizasyonu sırasında seri laktat ölçümleri yapmışlar, bu değerlerle sepsis şiddetini ve prognozunu; vazopresör destek ihtiyacı ve mortalite temelinde araştırmışlardır (99). Söz konusu araştırma sonucunda, yüksek laktat düzeylerinin kötü prognozla açıkça ilişkisi olduğu bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da MAP ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Shapiro ve arkadaşları, acil servise başvuran ve başvuru sırasında infeksiyöz bir tabloda olduğu görülen 1278 hastadaki laktat düzeylerinin, kısa dönem mortaliteye dayalı olarak bir mortalite belirteci olup olmayacağını incelemişler; laktatın ılımlı yükselişlerinin bile infeksiyöz bir odağın gösterildiği acil servis hastalarında mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (100). Çalışmamızda sepsis hastalarının kültürde üreme olup olmaması ile laktat düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kruse ve arkadaşları yaptıkları bir sistematik derlemede, başvuru laktat düzeylerinin, hastaların mortaliteleri için bir belirteç olup olmadığını araştırmışlardır (101). Buna göre Kruse ve arkadaşları başvuru anındaki yüksek laktat değerlerinin hastaların mortaliteleri ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (101). Söz konusu derlemede; başvuruda 2,5 mmol/L civarında ve üzerinde kan gazı laktat düzeyi ölçülen hastaların, anlamlı olarak daha yüksek mortaliteye sahip oldukları belirtilmiştir (101). Çalışmamızda sepsis hastalarının başvuru anındaki laktat düzeyleri ile mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

## 6.SONUÇ

Sepsis insidansı giderek artan, tedavisi güç, mortalitesi yüksek ve patofizyolojisi karmaşık olayların etkili olduğu klinik bir tablodur. Bir oksidatif stresin ve bu stresi bertaraf eden mekanizmaların yetersiz kalmasının sonucu olarak artan MetHb yüzdelerinin asemptomatik yükselişi birçok inflamatuvar tablonun erken tanısı için ve uzun dönem prognoz belirteci olarak araştırılmaktadır. Şiddetli bir inflamatuvar süreç olan SIRS ve sepsis de bu tablolardandır.

Bu araştırmada acil servislere sık başvuran sepsis hastalarının, başvuru sırasında çok değerli olan prognoz ve mortaliteleri hakkında, yine acil servis hekimlerinin dakikalar içinde sonucuna ulaşabildiği bir kan gazı analizindeki bazı veriler ile fikir edinip edinemeyeceklerine ışık tutmaya çalışılmıştır. Bu bağlamda COHb ve MetHb değerleri ile sepsis hastalarının hastanede kalış süresi ve mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Laktat değerleri ile sepsis hastalarının hastanede kalış süreleri arasında, yine anlamlı bir ilişki bulunmazken, hastane içi mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulmuştur.

Sonuç olarak bu araştırmada; acil servise başvuru anındaki COHb ve MetHb oranlarının, sepsis tanılı hastalarda prognoz ve mortalite tahmininde kullanılabilirlikten uzak olduğu görülmektedir. Bu konuda şüphesiz, daha farklı gereç ve yöntemlere dayanan araştırmalara ihtiyaç vardır. Diğer yandan laktat, daha başvuru sırasındaki ılımlı yükselişleriyle bile, sepsis mortalitesi ile yakından ilişkilidir ve acil serviste hekimler tarafından güvenle kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Marx J, Walls R, Hockberger R. Rosen's emergency medicine-concepts and clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2013.
2. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent J-L. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *Journal of critical care*. 2008;23(4):455-60.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368-77.
5. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *The Journal of pathology*. 2000;190(3):373-86.
6. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch K-W. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Critical Care*. 2007;11(3):1.
7. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(2):165-72.
8. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(4):1043-7.
9. Wennmalm Å, Benthin G, Petersson AS. Dependence of the metabolism of nitric oxide (NO) in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin. *British journal of pharmacology*. 1992;106(3):507-8.
10. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive care medicine*. 2006;32(12):2077-.
11. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Critical care clinics*. 2009;25(1):83-101.
12. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2000;70(12):855-61.
13. Mirici A. KOAH tanımlama ve ayırıcı tanı. Umut S, Yıldırım N (Editörler) İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ABD Kitapları. 2005:1-9.
14. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012.
15. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Committee NA-AR. Guidelines for the Diagnosis and Management of  $\alpha$  1-Antitrypsin Deficiency. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. 2006;42(12):645-59.
16. Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am*, 1999; 13:299-312. .

17. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, ve ark. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28:108-21.
18. M Doğanay. Sepsis. Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *İnfeksiyon hastalıkları.* İstanbul: Nobel Kitabevleri; 1996.s.473-86.
19. Vincent J, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *CRITICAL CARE MEDICINE-BALTIMORE-*. 2006;34(2):344.
20. 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.
21. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Jama.* 1997;278(3):234-40.
22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(16):1546-54.
23. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003; 348:138-150. .
24. Puskarich MA, Jones AE. Septis. In: Tintinalli JE (Eds), *Emergency Medicine:A Comprehensive Study Guide (7th ed )*, McGraw-Hill 2016; 1021-1029. .
25. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.
26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A,Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. 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. .
27. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(8):586-92.
28. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, Caglar K, Kirkpantur A, Celik T, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P. Effect of renin angiotensin system blockade on Pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009;4:535-541. .
29. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, et al: Theeffects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: arandomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2009; 35:1255–1260.
30. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, et al. Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(3):535-41.
31. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical care medicine.* 2001;29(7):1404-7.

32. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby; 2004:613-627.
33. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 2005. Newyork: Churchill Livingstone ,2005;906-926.
34. Yildiz O, Doğanay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutuş A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Critical Care*. 2002;6(3):1.
35. Bick RL. Dissemine intravascular coagulation. *Med Clin North Am* 1994;78:511-543.
36. Arslan H, Gurdoğan K. Yoğun bakım unitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3:165-170.
37. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Okesli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arası gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002; 6:92-97.
38. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency an characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985;7:1-9.
39. Bolton CF, Bryan GY, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Annals of neurology*. 1993;33(1):94-100.
40. Young GB: Septic encephalopathy. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL (Ed). New York, Springer 2002; 748–753.
41. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*, 2000;28:2729-2732. .
42. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Ward S, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-155. .
43. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive care medicine*. 2001;27(14):S49-S62.
44. Aitken LM, Williams G, Harvey M, Blot S, Kleinpell R, Labeau S, et al. Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Critical care medicine*. 2011;39(7):1800-18.
45. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Critical care medicine*. 2004;32(9):1928-48.
46. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *CRITICAL CARE MEDICINE-BALTIMORE-*. 2000;28(8):2729-32.
47. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871.
48. Fernandes CJ, Akamine N, DeMarco FV, De Souza JA, Laquidis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care*, 2001; 5:362-567. .

49. Warang P, Kedar P, Shanmukaiah C, Ghosh K, Colah R. Clinical spectrum and molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia in India. *Clinical genetics*. 2015;87(1):62-7.
50. Melarkode K, Prinzhausen H. Hemoglobin M variant and congenital methemoglobinemia: methylene blue will not be effective in the presence of hemoglobin M. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2008;55(2):129-30.
51. Rehman HU. Methemoglobinemia. *Western Journal of Medicine*. 2001;175(3):193-6. PubMed PMID: PMC1071541.
52. Kosaka H, Uozumi M, Tyuma I. The interaction between nitrogen oxides and hemoglobin and endothelium-derived relaxing factor. *Free Radical Biology and Medicine*. 1989;7(6):653-8.
53. Schuerholz T, Irmer J, Simon T, Reinhart K, Marx G. Methemoglobin level as an indicator for disease severity in sepsis. *Critical Care*. 2008;12:1-.
54. Fewtrell L. Drinking-water nitrate, methemoglobinemia, and global burden of disease: a discussion. *Environmental health perspectives*. 2004:1371-4.
55. Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1998 Jul;42(6):713-6. PubMed PMID: 9689279. Epub 1998/08/05. eng.
56. Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M, Gemlik I, Pamukcu Z. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesthesia and intensive care*. 2002;30(6):755.
57. Keles A, Demircan A, Kurtoglu G. Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss? *European Journal of Emergency Medicine*. 2008;15(3):154-7.
58. Slebos D-J, Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in pulmonary medicine. *Respiratory research*. 2003;4(1):1.
59. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2001 Jun;163(7):1693-722. PubMed PMID: 11401895. Epub 2001/06/13. eng.
60. Owens EO. Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clinical Biochemistry*. 2010 Oct;43(15):1183-8. PubMed PMID: 20655892. Epub 2010/07/27. eng.
61. Li A, Xi Q, Umstot ES, Bellner L, Schwartzman ML, Jaggar JH, et al. Astrocyte-derived CO is a diffusible messenger that mediates glutamate-induced cerebral arteriolar dilation by activating smooth muscle cell K<sub>Ca</sub> channels. *Circulation research*. 2008;102(2):234-41.
62. Cheng Y, Levy RJ. Subclinical carbon monoxide limits apoptosis in the developing brain after isoflurane exposure. *Anesthesia and analgesia*. 2014;118(6):1284.
63. van Beurden W, Dekhuijzen P, Smeenk F. Exhaled biomarkers in COPD: their potential role in diagnosis, treatment and prognosis. *Monaldi archives for chest disease*. 2002;57(5/6):258-67.
64. Hart CL, Smith GD, Hole D, Hawthorne V. Carboxyhaemoglobin concentration, smoking habit, and mortality in 25 years in the Renfrew/Paisley prospective cohort study. *Heart*. 2006;92(3):321-4.

65. Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *CHEST Journal*. 2001;120(2):496-501.
66. Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Sasaki H. Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. *Thorax*. 2002;57(9):779-83.
67. Sannolo N, Farina V, Fiorillo A. Abnormal endogenous carbon monoxide production in children with ineffective erythropoiesis. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine*. 1992;29(4):397-9.
68. Kompanje E, Jansen T, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive care medicine*. 2007;33(11):1967-71.
69. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *The lancet*. 1999;354(9177):505-8.
70. Odom SR, Howell MD, Silva GS, Nielsen VM, Gupta A, Shapiro NI, et al. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *The Journal Of Trauma And Acute Care Surgery*. 2013 Apr;74(4):999-1004. PubMed PMID: 23511137. Epub 2013/03/21. eng.
71. Brooks GA, Hashimoto T. Investigation of the lactate shuttle in skeletal muscle mitochondria. *The Journal of physiology*. 2007;584(2):705-6.
72. Gladden L. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology*. 2004;558(1):5-30.
73. Sahlin K, Fernström M, Svensson M, Tonkonogi M. No evidence of an intracellular lactate shuttle in rat skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2002;541(2):569-74.
74. Cason BA, Wisneski J, Neese R, Stanley W, Hickey R, Shnier C, et al. Effects of high arterial oxygen tension on function, blood flow distribution, and metabolism in ischemic myocardium. *Circulation*. 1992;85(2):828-38.
75. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(3):R502-R16.
76. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science*. 2012;122(6):253-70.
77. Thomas D, Alberti K. Hyperglycaemic effects of Hartmann's solution during surgery in patients with maturity onset diabetes. *British journal of anaesthesia*. 1978;50(2):185-8.
78. Venkatesan M, Smith R, Balasubramanian S, Khan A, Uzoigwe C, Coats T, et al. Serum lactate as a marker of mortality in patients with hip fracture: A prospective study. *Injury*. 2015;46(11):2201-5.
79. Duzgun AP, Bugdayci G, Sayin B, Ozmen MM, Ozer MV, Coskun F. Serum D-lactate: a useful diagnostic marker for acute appendicitis. *Hepato-gastroenterology*. 2006;54(77):1483-6.
80. Nathan I, Shapiro, Gary D, Zimmer, and Adam Z. Barkin. *Rosen's Emergency Medicine*, 9th ed. Chapter 138, 1864-1873.e1.
81. Crowe CA, Kulstad EB, Mistry CD, Kulstad CE. Comparison of severity of illness scoring systems in the prediction of hospital mortality in severe sepsis and septic shock. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3:342-7.

82. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Annals of emergency medicine*. 1999;34(5):646-56.
83. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao ZH, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. *J Am Geriatr Soc*: 2010; 58: 518–522.
84. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Jones RN, Wenzel RP: Nosocomial Blood stream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. *Clin Infect Diseases* 1999; 29: 239-44.
85. Ballester JCA, Ballester F, Sanchez AG, Quilis AA, Rubio EC, Otero CP. Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:630-4.
86. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53. Epub 2006/01/21.
87. Hines D, Lisowski J: Sepsis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklaw NR eds. *Infect Diseases Philadelphia*, W.B.Saunders company. 1998: 654-61.
88. Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al: Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24.
89. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Mareira P, et al: Creactive protein as a marker of infection in critically ill patients, *Clin Microbiol Infect*, 2005; 21: 101-108.
90. Suprin E, Camus C, Gacovin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-8.
91. Sudhi Ur, Venkatachalaiah R K, Kumar T.A, Rao M.Y, and Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis *Indian J Crit Care Med*. 2011; 15(1): 1–5.
92. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1968;61(2):748-55.
93. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *The Journal Of Biological Chemistry*. 1969 Dec 10;244(23):6388-94. PubMed PMID: 4390967. Epub 1969/12/10. eng.
94. Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from metabolism to molecular therapy. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;41(3):251-60.
95. de Siqueira MEP, Martins I, Costa AC, Andrade EL, Esteves MTC, Lima SA. Reference values for carboxyhemoglobin. *Revista de Saúde Pública*. 1997;31(6):618-23.
96. Moncure M, Brathwaite CE, Samaha E, Marburger R, Ross SE. Carboxyhemoglobin elevation in trauma victims. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1999;46(3):424-7.
97. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1637-42.

98. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaiieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-7.
99. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC, et al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Academic emergency medicine*. 2014;21(8):853-7.
100. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of emergency medicine*. 2005;45(5):524-8.
101. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2011;19(1):1.

