



T.C.

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HİPOTANSİF SEPTİK HASTALARDA YOĞUN BAKIM
VE HASTANE MORTALİTESİNİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARAŞ. GÖR. DR. MAHMUT DİNLER

DANIŞMAN

PROF.DR. CANAN BALCI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KÜTAHYA-2021

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**HİPOTANSİF SEPTİK HASTALARDA YOĞUN BAKIM
VE HASTANE MORTALİTESİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
ARAŞ. GÖR. DR. MAHMUT DİNLER

DANIŞMAN
PROF.DR. CANAN BALCI

KÜTAHYA-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sepsis/Septik Şok Epidemiyoloji.....	2
2.2. Sepsis/Septik Şok Tanım	2
2.3. Sepsiste Etyoloji	6
2.4. Sepsiste Predispozan Sebepler	6
2.5. Patogenez.....	8
2.6. Sepsisin Sistemik Etkileri	12
2.6.1. Doku İskemisi	12
2.6.2. Sitopatik Yaralanma (Hücre hasarı).....	13
2.6.3. Hücre Ölüm Yolakları	13
2.7. Sepsisin Organlara Spesifik Etkileri	14
2.7.1. Endotel	14
2.7.2. Kardiyovasküler.....	14
2.7.3. Akciğer.....	15
2.7.4. Gastrointestinal.....	16
2.7.5. Böbrek	16
2.7.6. Nörolojik sistem	17
2.7.7. Hematolojik Sistem	18
2.7.8. Endokrin	18
2.8. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.8.1. Semptomlar.....	19
2.8.2. Laboratuvar Bulgular.....	20
2.8.3. Görüntüleme.....	21

2.8.4. Mikrobiyoloji	21
2.9.1. Uzun Vadeli Prognoz	23
2.9.2. Enfeksiyon Bölgesinin Prognoza Etkisi	23
2.9.3. Enfeksiyon Tipinin Prognoza Etkisi.....	24
2.9.4. Antimikrobiyal Tedavinin Prognoza Etkisi.....	24
2.9.5. Perfüzyonun Restorasyonunun Prognoza Etkisi	24
2.10. TEDAVİ VE YÖNETİM	24
2.10.1. Solunumu Stabilize Edilmesi	24
2.10.2. Venöz Erişim Sağlanması.....	25
2.10.3. İlk Değerlendirme.....	25
2.10.4. Sepsis Demeti.....	26
2.10.5. İntravenöz Sıvı Tedavisi	27
2.10.6. Vazopressör Uygulanması.....	28
2.10.7. Geniş spektrumlu Antibiyotik Başlanması	29
2.10.8. Diğer Ek Tedaviler	29
2.11. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	31
2.11.1. Kateterlerin Monitörizasyonu.....	31
2.11.2. Hemodinamik Yanıt.....	32
2.11.3. Laboratuar Yanıtı.....	34
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Hasta Özellikleri	36
3.2. Çalışma Şekli.....	36
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sepsis-Related Organ Failure Assessment(SOFA)

Tablo 2: Toll Benzeri Reseptör (TLR) Tipleri

Tablo 3: Sepsiste konak türevli medyatörler

Tablo 4: 2018 Sepsis sağkalım kampanyasının sepsis tedavi demeti güncellemesi

Tablo 5: Demografik Veriler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Tablo 6: Grup 1 ve Grup 2' nin Laktat Değerleri

Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2' nin CRP(C-Reaktif Protein) Değerleri

Tablo 8: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II

Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2' nin APACHE II ve SOFA Skorları

Tablo 10: Grup 1 ve Grup 2' nin Böbrek Fonksiyon Testleri

Tablo 11: Grup 1 ve Grup 2' nin Prokalsitonin değerleri

Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2' nin Beyaz Küre, Nötrofil, Lenfosit ve Platelet Değerleri

Tablo 13: Grup 1 ve Grup 2' nin CO(Kardiyak Output) Değerleri

Tablo 14: Grup 1 ve Grup 2' nin Dakika Kalp Atım Hız (KAH) Değerleri

Tablo 15: Grup 1 ve Grup 2' nin OAB(Ortala Arteryal Basınç) Ölçüm Değerleri

Tablo 16: Grup 1 ve Grup 2' nin Ortalama Santral Venöz Basınç (SVB) Ölçümleri

Tablo 17: Grup 1 ve Grup 2' nin Strok Volüm Varyasyon (SVV) Değerleri

Tablo 18: Grup 1 ve Grup 2' nin Pulse Pressure Variation (PPV) Değerleri

Tablo 19: Grup 1 ve Grup 2' nin Hemodiyafiltrasyon (HDF) İhtiyacı

Tablo 20: Grup 1 ve Grup 2' nin 28 Günlük Mortalite oranları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MostCareUP cihazı



KISALTMALAR

CO: Kardiyak output

SV: Strok volüm

SVB: Santral venöz basınç

SIRS: Sistemik inflamatura response sendromu

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation

SOFA: Sequential organ failure assessment

MODS: Multiple organ dysfunction score

SKB: Sistolik kan basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

ACCP/SCMM: American college of chest physicians/Society critical care medicine

DM: Diabetes mellitus

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LPS: Lipopolisakkarit

TNF: Tumor Necrosis Factor

IL: İnterlokın

PAF: Trombositleri Aktive Eden Faktor

PGE: Prostaglandin E

PGI: Prostaglandin I

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

PMNL: Poli morf nüveli lökositler

ICAM: İntercellular Adhesion Molecule

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

NO: Nitrik oksit

SvO2: Miks venöz oksijen saturasyonu

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

CRP: C-reaktif proteini

IV: İntravenöz MRSA

PEEP: Positive end expiratory pressure

NIV: Noninvaziv ventilasyon

VTE: Venöz tromboemboli

G-CSF: Granulosit Koloni Stimulan Faktör

AKG: Arter kan gazı

ORT ± SD: Ortalama, standart sapma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle donanımlı bir anestezi uzmanı olmam için gayret sarfeden değerli hocalarım Dr. Öğr.Üyesi Murat Emre TOKUR'a, Dr. Öğr.Üyesi Emel YILDIZ'a, Doç.Dr.Tayfun AYDIN'a ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve her aşamasında desteğini hep yanımda hissettiğim, her türlü konuda yardımını esirgemeyen tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Canan BALCI'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, anestezi teknisyenlerine, yoğunbakım hemşire ve personellerine,

Beni bugünlere getiren, her türlü zorluğa rağmen fedakârca gayret sarfeden sevgili anne ve babama,

Her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen eşime ve neşe kaynağım biricik kızıma,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Mahmut Dinler

2021

ÖZET

HİPOTANSİF SEPTİK HASTALARDA YOĞUN BAKIM VE HASTANE MORTALİTESİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Bu çalışmada, sepsis hastalarında OAB değerinin 65 mmHg ve üzerinde olan hastalardaki ve OAB değeri 65 mmHg 'nın altında olan ve hipotansif kabul edilen hastalarda mortaliteyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışma türünün prospektif ve gözlemsel olarak planladığımız araştırmamızda, septik şok tanısı alan 40 hasta üç günlük takipleri sonucunda hipotansif ve normotansif grup olarak iki gruba ayrıldı. Hipotansif grup (Grup 1: $OAB \leq 65$ mmHg $n=20$) ve normotansif grup (Grup 2: $OAB \geq 65$ mmHg $n=20$) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların günde 4 defa ortalama arter basınç(OAB),santral venöz basınç(SVB), kardiyak output(CO), strok volüm varyasyon(SVV), pulse pressure varyasyon(PPV), kalp atım hızları(KAH) ve hergün arter kan gazı(AKG), hemogram ve biyokimya tetkikleri kaydedildi. Tüm gruplarda yoğun bakım ve hastane mortalitesi değerlendirildi.

Bulgular: Grupların karşılaştırılan santral venöz basınç, diyaliz ihtiyaçları, APACHE II skorları ve demografik verileri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$). Grupların üç gün boyunca kaydedilen laktat değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında, 1. gün için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 2. ve 3. günlerde Grup 1 de laktat değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,004$). Grup 2 de 1, 2, ve 3. günlerdeki ortalama arteryal basınç (OAB) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p<0,05$). Çalışmamıza dahil edilen ve üç gün takip edilen hastalar 28 günün sonunda mortalite açısından iki grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Hipotansif ve normotansif seyreden septik şok hastalarında 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir farkın olmadığı sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Septik şok, sepsis, ortalama arter basıncı, mortalite, laktat

SUMMARY

DETERMINATION OF INTENSIVE CARE AND HOSPITAL MORTALITY IN HYPOTENSIVE SEPTIC PATIENTS

Objective: In this study, we aimed to determine mortality in patients with sepsis with an OAB value of 65 mmHg and above, and in patients with an OAB value of less than 65 mmHg and considered hypotensive.

Material and Method: In our study, which we planned as a prospective and observational study type, 40 patients diagnosed with septic shock were divided into two groups as hypotensive and normotensive groups after three days of follow-up. They were classified as hypotensive group (Group 1: MAP \leq 65 mmHg n=20) and normotensive group (Group 2: MAP \geq 65 mmHg n=20). Demographic data of the patients were recorded. 4 times a day the patients' mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (SVB), cardiac output (CO), stroke volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV), heart rate (HR) and daily arterial blood gas (ABG), hemogram and biochemistry tests were recorded. Intensive care and hospital mortality were evaluated in all groups.

Result: There was no significant difference between the central venous pressure, dialysis needs, APACHE II scores and demographic data of the groups compared ($p > 0.05$). When the lactate values of the groups recorded for three days were compared separately, there was no statistically significant difference between the groups for the 1st day ($p > 0.05$), lactate values were found to be significantly higher in Group 1 on the 2nd and 3rd days ($p = 0.026$ and $p = 0.004$, respectively). In group 2, mean arterial pressure (MAP) values on the 1st, 2nd and 3rd days were found to be significantly higher ($p < 0.05$). When the patients included in our study and followed up for three days were compared between the two groups in terms of mortality at the end of 28 days, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$).

Discussion and Conclusion: We concluded that there was no significant difference in terms of 28-day mortality in septic shock patients with hypotensive and normotensive course.

Keywords: Septic shock, sepsis, mean arterial pressure, mortality, lactate

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklere sahip bir klinik sendromdur. Septik şok ise, uygun sıvı resusitasyonuna rağmen devam eden sepsis kaynaklı ve vasopressör destek gerektiren hipotansiyon durumudur. Sepsis ve ortaya çıkan enflamatuvar yanıt, çoklu organ disfonksiyon sendromuna ve ölüme yol açabilmektedir (1).

Yoğun bakım ünitemize septik şok ile gelen ve/veya yatışta septik şok gelişen hastalarda yeterli sıvı replasmanı ve inotropik tedaviye rağmen kan basıncı düşük seyredebilmektedir. Bugünkü sepsis kılavuzları sepsis hastalarında ortalama arteriyal basıncın (OAB) ≥ 65 mmHg ve üzerinde olması gerektiğini önermektedir. Özellikle, septik hastalarda hipotansiyonun mortalite ile oldukça ilişkili olduğu görülmektedir (1). Yoğun bakımki sepsis hastalarında gelişen hipotansiyon akut böbrek hasarı ve miyokard iskemisi başta olmak üzere birçok majör komplikasyonlar sonucu ölüme neden olabilmektedir. Fakat OAB değerlerinin 65 mmHg üzerine çıkartılması için verilen yüksek volümlerde sıvı ve yüksek dozlarda vazopressör ajanlar akciğer ödemi ve periferik ödeme yolaçarak mikrosirkülasyonunun bozulması ile organ yetmezliklerinin artışına neden olabilmektedir.

Biz de çalışmamızda, OAB değerinin 65 mmHg üzerinde olan ve 65 mmHg altında olup hipotansif kabul edilen sepsik şok hastalarındaki mortalite oranlarını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis/Septik Şok Epidemiyoloji

Global Hastalık Yüğü Çalışması, 2017'de tahmini 48,9 milyon sepsis vakası olduğunu bildirdi (2). Tüm küresel ölümlerin yüzde 19,7'sine karşılık gelen yaklaşık 11 milyon ölüm bildirildi. Olası artan sepsis oranının nedenleri, ilerleyen yaş, immünosupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonu içerir. Şu andaki sepsis insidansı, Amerika Birleşik Devletleri nüfusunda 100.000 kişi başına en az 240 hasta iken, şiddetli sepsis için bu 100.000 kişide 51 ila 95 hasta arasındadır. Sepsis insidans oranı, son yirmi yılda artmaktadır ve vaka ölüm oranlarındaki düşüğe rağmen ölümlerin sayısında bir artışa neden olmaktadır. Sepsis, Amerika Birleşik Devletleri'nde onuncu önde gelen ölüm nedenidir ve doğrudan sağlık harcamalarında 17 milyar doları aşan bir miktardır (3). Sepsis insidans oranındaki artma, agresif sepsis eğitimi ve farkındalık kampanyalarından erken sepsis tespitinin artmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Diğer yandan Dünyada sepsis mortalitesi 2000 ile 2012 arasında istikrarlı bir şekilde azaldı (4). Bu iyileşmenin bir kısmı, hemodinamik hedeflere ulaşmak için intravenöz sıvı bolusları ve vazopresörlerle erken resüsitasyonu vurgulayan sepsis protokollerinin uygulanmasına bağlanmıştır. Diğer yandan erken teşhise daha fazla odaklanması ve sıvı resüsitasyonunun yanında etkili antibiyotiklerin hızlı verilmesi ve kritik hastalar için destekleyici bakımdaki diğer gelişmeler de sepsis mortalitesinin azalmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

2.2. Sepsis/Septik Şok Tanım

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği disregule ve anormal immun cevaba bağlı gelişen akut organ disfonksiyonu ile seyreden bir sendromdur. Septik şok, uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsis kaynaklı ve vasopressör destek gerektiren hipotansiyon durumudur (1). Şok, doku perfüzyonunun bozulması nedeniyle kanın organlara ulaşmaması sonucu meydana gelen organ hasarıdır. Burada hem perfüzyon bozukluğu hem de mitokondriyal düzeyde oksijen kullanım bozukluğu mevcuttur. Erken tanı konup, şok yönetimi acil olarak yapılmazsa organ hasarı geri dönüşümsüz olabilir. Sepsis, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen

küresel bir halk sağlığı acil durumudur ve dünya çapında en büyük ölüm nedenlerinden birini temsil etmektedir (5).

Yunan literatüründe çürüme anlamına gelen "Sepsis" terimi geniş bir şekilde onlarca yıldır kullanılmaktadır; ancak, birden fazla tanımla ilişkilendirilmiştir ve bu yüzden klinik çalışmaların yorumlanmasında karmaşaya sebep olduğu görülmüştür. Tanımlardaki bu yetersizlik nedeniyle ilk defa 1991'de Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği ve Yoğunbakım Dernekleri tarafından bir konferans düzenlenmiş, sepsis ve ilişkili durumlar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (6).

Enfeksiyon; normalde steril olan dokuların enfeksiyöz organizmalar tarafından istila edilmesi olarak tanımlanmıştır.

Bakteriyemi; kanda canlı bakterilerin varlığıdır.

Sepsis; enfeksiyona enflamatuar yanıt olarak tanımlandı. Klinik tanı şüpheli veya doğrulanmış bir enfeksiyon kaynağı ile eşleştirilmiş, 2 veya daha fazla Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) kriteri ile tanımlanmıştır (7).

Septik şok; ise bu süre zarfında sıvı resüsitasyonuna rağmen kalıcı hipotansiyon veya hiperlaktatemi olarak tanımlanmıştır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS); endojen veya eksojen kaynağı lokalize etmek ve sonra ortadan kaldırmak için vücudun zararlı bir stres etkenine (enfeksiyon, travma, cerrahi, akut inflamasyon, iskemi veya reperfüzyon veya malignite) abartılı ve anormal cevabı olarak tanımlandı. SIRS aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisinin veya daha fazlasının bulunmasıyla tanımlanır (7);

- Vücut ısısı 38 °C'nin üzerinde veya 36 °C'nin altında
- Kalp atış hızının 90/dk'dan fazla olması
- Solunum hızının 20 / dk'dan fazla veya PaCO₂ 'in 32 mmHg'den az olması
- Lökosit sayısı 12000/mm³'den fazla veya 4000 / mm³'den az olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde olgunlaşmamış veya bant formunun bulunması.

İlerleyen yıllarda Sepsis-1 tanımlarına ilişkin birçok eleştiri ortaya çıktı. 2001 yılında Sepsis-1 tanımlarını güncellemek için ikinci bir uzman grubu toplandı ve sepsisin bir sonucu olarak organ işlev bozukluğunu ima eden "şiddetli sepsis" tanımı tanımlandı. Toplantıda diğer tanımlar, büyük ölçüde değiştirilmeden bırakılmıştır. Organ işlev bozukluğunu tanımlamak için Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) kriterleri, bu şiddetli sepsisin göstergesi olarak tanımlandı (8).

Sepsis-1 kriterlerinde belirtilen ilk tanım, neredeyse hiç değiştirilmeden Sepsis- 2 için de yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, zayıf duyarlılık ve özgüllük nedeniyle birçok eleştiri aldı. Ana eleştiri SIRS kriterlerinin (taşikardi, ateş, lökositoz, ve hipotansiyon) inflamatuvar yanıtla seyreden birçok kritik hastalık (travma, pankreatit, ameliyat sonrası iltihaplanma) sonucu meydana gelen fizyolojik değişikliklerle benzerlik göstermesiydi. Çünkü inflamatuvar yanıt, birçok kişide beklenen ve faydalı bir yanıttır.

2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) ve Yoğunbakım Tıbbi Derneği (SCCM) yeni fikir birliği yayınladı (Sepsis-3). En önemli değişiklik olarak SIRS ve şiddetli sepsis tanımları kaldırıldı ve "Sepsis" tanımı "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu" şeklinde değiştirildi. Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde "kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği" kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu "Sepsis-Related Organ Failure Assessment" (SOFA) skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir (1). SOFA skoru Tablo 1' de gösterilmektedir.

Acil servise başvuran hastalarında içinde bulunduğu yoğun bakım üniteleri dışındaki hasta grubunda her biri 1 puan değerlendirilen; hipotansiyon ≤ 100 mmHg, GKS ≤ 13 , takipne ≥ 22 /dk kriterlerinden oluşan hızlı SOFA (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorunun primer sonlanım noktalarını öngörmede diğer skorlardan daha başarılı olduğu ve kolay uygulanabilirliği belirtilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir (9).

Tablo 1. Sepsis-Related Organ Failure Assessment(SOFA)

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respiratuar PaO ₂ /fiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400(53,3)	<400(53,3)	<300(40)	<200(26,7) + Solunum desteği	<100(13,3) + Solunum desteği
Koagülasyon Platelet, x10 ⁹ µL ⁻¹	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepatik Bilirubin, mg dL ⁻¹ (µmol L ⁻¹)	<1,2(20)	1,2-1,9(20-32)	2-5,9(33-101)	6-11,9(102-204)	>12(204)
Kardiyovasküler	MAP >70mmHg	MAP <70mmHg	Dopamin <5	Dopamin 5,1-15 veya Epinefrin≤0,1 veya Norepinefrin ≤0,1	Dopamin>15 veya epinefrin >0,1 veya norepinefrin >0,1
Glaskow Koma Skala skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin,mg dL ⁻¹ (µmol L ⁻¹) Uriner output mL/gün	<1,2(110)	1,2-1,9 (110-170)	2-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) <500	>5 (440) <200

FIO₂: fraction of inspired oxygen; *MAP*: mean arterial pressure;

PaO₂: partial pressure of oxygen. Catecholamine doses are given as µg /kg/ min.

Septik şok tanımında ise önceleri sepsis ile birlikte sıvı resusitasyonuna dirençli hipotansiyon kriteri aranmaktayken yeni kriterlerde yeterli sıvı resusitasyonuna karşın OAB (ortalama arteriyel basınç) değerin 65 mmHg ve

üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması olarak önerilmektedir (1).

2.3. Sepsiste Etyoloji

Dünya genelinde yoğun bakım ünitelerine kabul edilen septik hastaların en yaygın enfeksiyon kaynağı akciğerler (% 64), batin (% 20), kan dolaşımı (% 15) ve idrar yoludur (% 14) (9). İzole edilen organizmaların % 62'si gram negatif bakteriler, % 47 gram pozitif bakteri ve % 19'u mantar olarak tespit edilmiştir (9). En yaygın gram pozitif organizma *Staphylococcus aureus*'tur (% 20) ve en yaygın gram-negatif izolatlar *Pseudomonas* (% 20) ve *Escherichia*'dır (% 16) (9).

Çeşitli bulaşıcı organizmaların sepsis yüküne katkısı zamanla değişmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsisli hastalarda en sık gram pozitif bakteriler tanımlanır, ancak gram negatif sepsis vakalarının sayısı önemli olmaya devam etmektedir. Fungal sepsis insidansı son on yılda artmıştır, ancak bakteriyel sepsisten daha düşük kalmaktadır (10). Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında, bir organizma tanımlanmaz (kültür negatif sepsis).

Bunun yanında bazı nonenfeksiyöz inflamatuvar nedenler de şoka ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir. Bunlar arasında pankreatit, doku iskemisi, travma ve cerrahi doku hasarı, yanıklar, tromboembolizm, vaskülit, ilaç reaksiyonları (nöroleptik malign sendrom dahil) ve otoimmün ve neoplastik süreçler, lenfoma ve hemofagositik lenfositosis olarak tanımlanır (11).

2.4. Sepsiste Predispozan Sebepler

Cinsiyet; Kadınlarda şiddetli sepsis insidansı erkeklere göre daha düşüktür, ancak ölüm sonuçları karışıktır. Bu cinsiyet farklılığının nedenleri tam olarak açıklanamamakla birlikte, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık üzerinde ve sitokin sinyallerinin kardiyovasküler yanıt üzerinde sex hormonlarının etkisinin olabileceği düşünülmektedir (12).

İrk; İrk, sepsis için bir başka önemli risk faktörü gibi görünmektedir. ABD'de özellikle Afrikalı-Amerikalılar'da sepsis insidansı beyaz olmayanlarda daha yüksektir (göreceli risk 1,9) (10). Fakat bu eşitsizliğin zamanında sağlık hizmetlerine erişim,

aşular, yoksulluk ve HIV, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve madde kullanım bozuklukları gibi faktörlere bağlı olabileceği de mümkündür.

İleri yaş; Bu hastalarda komorbid hastalıkların varlığı, sepsis ve sepsisten ölüm oranının yüksekliğini açıklamaktadır. Buna göre, nüfusun yaşlanması Sanayileşmiş toplumlarda artan sepsis insidansının çoğunu açıklamaktadır (11).

İmmüsupresyon ve kanser; Fransız YBÜ'lerinde çok merkezli bir çalışmada, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklığı baskılayan koşulların (HIV / AIDS, siroz, aspleni ve otoimmün hastalık, organ nakli) artan şiddetli sepsis insidansı ile ilişkili (olasılık oranı 2,8) olduğu bulunmuştur (13).

Yoğun bakım ünitesinde kalma; Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının yaklaşık yüzde 50'si nozokomiyal enfeksiyona sahiptir ve bu nedenle doğal olarak sepsis için yüksek risk altındadır.

Diyabet ve obezite; Diyabet ve obezite bağışıklık sistemini değiştirerek sepsis geliştirme riskinin artmasına neden olabilir. Hem obezite hem de tip 2 diyabet, sepsise yol açan tekrarlayan, nozokomiyal ve ikincil enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Obez bireyler, hastaneye yatış sırasında toplumdan edinilmiş pnömoni, safra hastalığı, kutanöz enfeksiyonlar ve aspirasyon pnömonisi riski daha yüksektir. Yoğun bakım ünitesinde obez hastalarda normal kilolu hastalara kıyasla sepsis, ventilatörle ilişkili pnömoni, santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonlar ve artmış mortaliteye yol açan bulaşıcı komplikasyon riski daha yüksek olabilir.

Toplum kökenli pnömoni; Toplum kökenli pnömoni ile hastaneye yatırılan hastaların sırasıyla yaklaşık yüzde 48 ve 5'inde şiddetli sepsis (eski tanıma göre) ve septik şok gelişir (14).

Değiştirilebilir nedenler; Alkol kullanımının sepsis insidansını ve sepsise bağlı mortalite oranını artırdığı gösterilmiştir (15).

2.5. Patogenez

Sepsisin, moleküler, hücresele ve organ düzeyinde organ hasarına nasıl sebep olduğu hakkında artık çok şey biliniyor. Enfeksiyona normal konak yanıtı karmaşık bir süreçtir. Konak yanıtı hasarlı dokunun onarımını başlatırken aynı zamanda bakteri istilasını lokalize ve kontrol eder. Proinflamatuvar ve anti-enflamatuvar araçların oluşturulmasının yanında dolaşımdaki ve sabitlenmiş fagositik hücrelerin aktivasyonunu içerir. Enfeksiyona konak yanıtı doğal bağışıklık hücreleri tarafından başlatılır. Doğal bağışıklıkta anahtar rol oynayan lökositler; monositler/makrofajlar, nötrofiller, natural killer (NK'ler), eozinofiller ve bazofillerdir (16). Özellikle makrofajlar mikrobiyal komponentleri tanır ve yakalarlar. Bu birkaç yoldan meydana gelebilir. Konakçı bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki patern tanıma reseptörleri (PRR'ler), mikroorganizmalardaki patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP)' i tanıyabilir ve bağlayabilir (17). PRR'ler aynı zamanda enflamatuvar süreç sırasında salınan alarminler veya tehlikeyle ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'ler) adı verilen ve yüksek mobilite grubu kutusu-1 proteini HMGB1, S100 proteinleri, ısı şok proteinleri, mitokondriyal DNA ve ATP gibi metabolik molekülleri içeren endojen tehlike sinyallerini de tanıyabilir (17). Üç çeşit PRR ailesi vardır. Bunlar, toll benzeri reseptörler (TLR'ler), nükleotid-oligomerizasyon alan (NOD) lösin açısından zengin tekrar proteinleri ve retinoik asitle indüklenebilir gen I (RIG-I) benzeri helikazlar olarak adlandırılır (18). Bunlar da kendi aralarında alt sınıfa ayrılırlar. Örneğin gram-pozitif bakterilerin peptidoglikanı konakçı immün hücrelerde TLR2'ye bağlanırken, gram-negatif bakterilerin lipopolisakariti konakçıda TLR-4'e ve / veya lipopolisakarit bağlayıcı proteine (CD14 kompleksi) bağlanır (18). Bugüne kadar, insanda 10 farklı tip TLR tespit edildi (19). Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Toll Benzeri Reseptör (TLR) Tipleri

Toll-like receptor (TLR) ligands
TLR1 Triacyl lipoproteins
TLR2 Lipoproteins, gram-positive peptidoglycan, lipotechoic acid, amphotericin B, saturated fatty acids, glycoproteins gB and gH, zymosan, HA
TLR3 Double-stranded RNA, polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C)
TLR4 Lipopolysaccharide, RSV fusion protein
TLR5 Flagellin
TLR6 Diacyl lipoproteins, lipotechoic acid, zymosan
TLR7 Single-stranded RNA
TLR8 Imidazoquinolines
TLR9 Bacterial DNA, CpG deoxyribonucleotide
TLR10 Unknown

TLR'ler, lösin açısından zengin hücre dışı alana ve hücre içi bir Toll-interlökin-1 reseptörüne (TIR) sahiptir (20). Konakçı bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki Miyeloid Hücreler Üzerinde Sergilenen Tetikleyici Reseptör (TREM) ve Miyeloid DAP12-İlişkili Lektin (MDL-1) reseptörleri de mikrobiyal komponentleri tanıyabilir ve bağlayabilir (21).

İmmün hücre yüzey reseptörlerinin mikrobiyal bileşenlere bağlanmasıyla birçok etki meydana gelir. Mikrobiyal bileşenlerin TLR'lere bağlanması, sitozolik nükleer faktör-kb (NF-kb) aktivasyonu yoluyla bir sinyal kaskadı ortaya çıkarır. Aktifleştirilmiş NF-kb sitoplazmadan çekirdeğe hareket ederek konak enflamatuar yanıtta yer alan birçok gen kümesinin aktivasyonunu indükler. Bunlar proinflammatuar sitokinler (tümör nekroz faktörü alfa [TNF α], interlökin-1 [IL-1]), kemokinler (hücreler arası yapışma molekülü-1 [ICAM-1], vasküler hücre yapışma molekülü-1 [VCAM-1]) ve nitrik oksittir (18). İnflamatuar süreç makrofajlar tarafından salgılanan proinflammatuar ve antiinflammatuarlar mediatörlerce regüle edilir. Tablo 3'te proinflammatuar ve antiinflammatuar mediatörler gösterilmiştir (18).

Tablo 3. Sepsiste konak türevli medyatörler

Proenflamatuvar medyatörler	Anti-enflamatuvar medyatörler
Tümör nekroz faktör – α	IL-1 reseptör antagonisti
İnterferon γ	Çözünür tümör nekroz faktör reseptörü
Lenfotoksin- α	Çözünür IL-1 reseptör
IL-2	Tip 2 IL-1 reseptör
IL-8	TGF- β
IL-12	IL-4
IL-17	IL-10
Kompleman komponentleri(C5a veC3a)	IL-11
Mannoz bağlayıcı lektin	IL-13
Lökotrien B4	Prostaglandin E2 α
Trombosit aktive edici faktör	Granülosit koloni stimüle edici faktör
Bradikinin	Antioksidanlar
Nitrik oksit	Antikoagülanlar(antitrombin,Aktive
Reaktif oksijen türleri	Protein C, doku faktör yolak inhibitörü)
Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör	İnterferon α
Kemokinler	İnterferon β
Makrofaj inhibe edici faktör	Glukokortikoidler
Histamin, trombin, diğer pıhtılaşma faktörleri	Epinefrin
TREM-1(Myeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör)	Kolinerjik agonistler
	Rezolvin ve protektinler
	Lipoksijenaz yolağı

Mikrobiyal bileşenler dolaşımdaki Polimorfonükleer lökositler (PMN'ler) ile aktive olduğunda onların damar endoteline hareketine ve yapışmasına neden olur. Daha sonra PMN'ler enflamasyon alanına göç etmek için bir dizi adımdan geçer (yuvarlanma, yapışma, diyapez, ve kemotaksis) (22). Enflamasyon alanındaki PMN'ler tarafından salınan mediatörler lokal enflamasyonun temel belirtilerinden

olan lokal vazodilatasyon ve hiperemiye bağlı eritem, sıcaklık ve artan mikrovasküler geçirgenliğe bağlı protein açısından zengin ödeme neden olur (18).

Son yıllarda sepsis ve septik okta endotel dokunun önemli rol oynadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Pro-inflamatuar sitokinler, bağışıklık hücrelerinin damar duvarına yapışmasını ve iltihaplı dokuya geçişini aktifleştirmesini sağlayan ICAM1 veya VCAM1 gibi yapışma moleküllerinin ekspresyonunu teşvik ederek, bağışıklık hücrelerini çekmek için kemokinlerin sentezini artırarak, prokoagülan faktörlerin salgılanmasına ve ayrıca vasküler geçirgenliğin artmasına katkıda bulunan endotel hücre disfonksiyonu ve nekrozuna neden olarak endotel hücreleri üzerinde derin bir etkiye sahiptir (16). Sepsis endotel hücrelerinde bir takım değişikliğe neden olur. Bu bakteri duvarı komponentleri ile endotel hücreleri arasındaki doğrudan ve dolaylı etkileşimi ile gerçekleşir. Bu değişiklikler koagülasyon bozukluğu, lökositlerin azalması, kırmızı kan hücrelerinin deforme olabilme özelliğinin azalması, adezyon moleküllerinin regülasyonu, lökosit ve trombositlerin yapışması ve glikokaliks yapısının bozulması ile ilişkili endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Diffüz endotel aktivasyonu proteinden zengin yaygın doku ödemeine yol açar (23).

Bakteriyel hücre duvarı bileşenleri (endotoksin, peptidoglikan, muramil dipeptid ve lipoteikoik asit) ve bakteriyel ürünler (stafilokokal enterotoksin B, toksik ok sendromu toksin-1, Pseudomonas ekzotoksin A ve A grubu hemolitik streptokok M proteini), lokal enfeksiyonun sepsise ilerlemesine neden olabilir (24).

Septik hastalardan salınan büyük miktardaki proinflamatuar sitokinler kan dolaşımına katılarak lokal enfeksiyonun sepsise ilerlemesine neden olabilir. Özellikle tümör nekroz factor alfa (TNFa) ve interlökin-1 (IL-1), ateş, hipotansiyon, lökositoz, diğer proinflamatuar sitokinlerin indüksiyonu ve koagülasyon ve fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonuna neden olur (18). Enfeksiyon dışı bir nedene yanıt olarak benzer bir süreç meydana geldiğinde (örn. pankreatit, travma), süreç sistemik inflammatuar yanıt sendromu(SIRS) olarak adlandırılır (18).

Sepsiste kompleman sistemi; Kompleman sistemi, organizmadaki patojenleri temizlemeye yardımcı olan bir protein kaskadıdır. Kompleman sistemin

aktivasyonunun sepsiste önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar var. Hayvan modellerinde yapılan çalışmada kompleman kaskadının inhibisyonunun inflamasyonu azalttığı ve ölüm oranını artırdığı gösterilmiştir (18). Endotoksin kompleman sistemini aktive ettiği zaman açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olmanın yanı sıra ayrıca C5a nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlamaktadır.

2.6. Sepsisin Sistemik Etkileri

Bağışıklık yanıtı genelleştiğinde yaygın hücrel hasar meydana gelebilir. Hücrel hasar, organ disfonksiyonunun öncüsüdür. Hücrel hasarın kesin mekanizması anlaşılamamıştır, ancak otopsi çalışmalarında gösterildiği gibi yaygın endotel ve parankimal hücre hasarı oluşumu tartışılmazdır. **Doku iskemisi** (oksijen ihtiyacına göre yetersiz oksijen), **sitopatik yaralanma** (proinflamatuvar mediatörler ve / veya diğer enflamasyon ürünleri tarafından doğrudan hücre hasarı) ve **değişmiş apoptoz oranı** (programlanmış hücre ölümü) gibi mekanizmalar hücrel hasarı açıklayan mekanizmalardır (18).

2.6.1. Doku İskemisi

Sepsis sırasında sıklıkla gelişen mikrosirkülatuvar ve endotel lezyonları doku oksijenizasyonunu bozarak hücrel hasara ve doku iskemisine neden olur. Mikrosirkülatuvar lezyonlar, her ikisinin de sepsis sırasında aktive olduğu pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemin dengesizliği sonucu meydana gelir (18).

Endotel lezyonları, endotel hücreleri ve aktif polimorfonükleer lökositler (Pmn'ler) arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Nötrofil-endotel hücre arasındaki etkileşim sonucu hasarlanan endotel hücreleri tarafından reaktif oksijen türlerinin, litik enzimlerin ve vazoaaktif maddelerin (nitrik oksit, endotelin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve trombosit aktive edici faktör) sekresyonu indüklenir (18). Sepsiste doku iskemisine katkıda bulunan bir diğer faktör eritrositlerin sistemik mikrosirkülasyon içinde normal deforme olma yetilerinin

kaybedilmesidir. Sert eritrositler mikrosirkülatuar dolaşımında kan akışında değişikliğe ve doku oksijen akımında azalmaya neden olur.

2.6.2. Sitopatik Yaralanma (Hücre hasarı)

Proinflamatuvar mediatörler ve / veya diğer inflamasyon ürünleri solunum enziminin doğrudan inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal DNA parçalanması da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla sepsis kaynaklı mitokondriyal disfonksiyona neden olabilirler. Hücre kültür deneylerinde, endotoksin, tümör nekroz faktör alfa (TNFa) ve nitrik oksitin mitokondriyal yapının bozulmasını izleyen mitokondriyal proteinlerin yıkımına neden olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda mitokondriyal elektronun transportunda fonksiyonel bozulma ve sitotoksisite gerçekleşir (25).

2.6.3. Hücre Ölüm Yolakları

Sepsis sırasında nekroz, apoptoz, nekroptoz, pirroptoz ve otofaji gibi çeşitli hücre ölüm yolları aktive edilebilir. Sepsis sırasında bu hücre ölüm yollarının hangisinin aktive olacağı ya sepsis patofizyolojisinin ve ilişkili enflamasyonun direk sonucu olarak ya da doğrudan patojenle etkileşim yoluyla şekillenir (18).

Apoptozis; Apoptozis, yaşlanmış veya işlevsiz hücrelerin programlanmış hücre ölümüdür. Sepsis sırasında, proinflamatuvar sitokinler aktif makrofajlarda ve nötrofillerde apoptozu geciktirebilirler. Böylece inflamatuvar yanıtı uzatırlar ve çoklu organ yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunurlar. Sepsis ayrıca bağışıklık yanıtın etkinliğini değiştiren ve istilacı mikroorganizmaların klerensinin azalması ile sonuçlanan lenfosit ve dendritik hücre apoptozunu da indükler. Lenfosit apoptozunun genişliği septik tablonun şiddeti ve immunsupresyonun düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca parankimal hücrelerde, endotel ve epitel hücrelerinde de apoptoz da gözlenmiştir. Çeşitli hayvan deneylerinde apoptozu inhibe etmenin organ disfonksiyonuna ve ölümcüllüğe karşı koruduğu gösterilmiştir (26).

2.7. Sepsisin Organlara Spesifik Etkileri

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar araçların salınımının eşlik ettiği hücrel hasar, sıklıkla organ fonksiyon bozukluğuna ilerler. Aşağıda en sık etkilenen organlar sıralanmıştır. Sepsiste çoklu organ fonksiyon bozukluğu yaygındır.

2.7.1. Endotel

Endotel, bir organ olarak düşünülebilir. Yaklaşık 1000 m²'lik bir alanı kaplamaktadır. Vazomotor tonusun düzenlenmesinde, hücrelerin hareketinde, besinlerin dokulara giriş çıkışında, koagülasyon sisteminde ve proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sinyallerin dengesinde önemli bir rolü vardır. Sepsiste endotel dokuda, sonucunda yaygın doku ödeminin geliştiği artmış lökosit adezyonu, prokoagülan duruma kayma, vazodilatasyon ve bariyer fonksiyon kaybı gibi derin değişiklikler meydana gelir (23). Mikrovasküler dolaşımında, beyaz ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan tıkaçların ve mikrotrombüslerin mikrovasküler lümenleri tıkaması gibi değişiklikler görülür. Yaygın doku faktörü salınımı, fibrin birikimi ve bozulmuş antikoagülan mekanizmalar, artmış organ disfonksiyonu, kanama (pıhtılaşma faktörleri ve trombosit tüketimi nedeniyle) ve ölüm oranı ile ilişkili sendrom olan yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir.

2.7.2. Kardiyovasküler

Septik hastaların % 60'ında myokard depresyonu görülür (27). Ek olarak yaygın vazodilatasyona bağlı oluşan hipotansiyon, sepsiste dolaşım bozukluğunun en belirgin ifadesidir. Bu muhtemelen metabolik otheregölasyonu yani değişen doku oksijen ihtiyacını karşılamak için salınan vazoaktif mediatörlerin istenmeyen sonucudur. Bu mediatörler arasında endotel hücreleri tarafından üretilen vazodilatör etkili prostasiklin ve nitrik oksit (NO) bulunur (18). NO'nun septik şoka eşlik eden vazodilasyonda merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır. Ek olarak NO santral sinir sisteminde otonomik kontrolü düzenleyen alanın hasarlanmasını da tetikleyebilir (28). Sepsis sırasında vazodilatasyonun devam etmesine katkıda bulunabilecek bir başka faktör de yetersiz antidiüretik hormon (vazopressin) salgısıdır. Bu hipotez, septik şoktaki hastaların kan plazmasındaki vazopressin

seviyelerinin, benzer kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoku olan hastalara göre daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma ile desteklenmiştir (3,1'e karşı 22,7 pg / mL) (29).

Vazodilatasyon, sepsis sırasında hipotansiyonun tek nedeni değildir. Endotel geçirgenliğin artması ve kapiller basıncın artmasına neden olan arteriyel vasküler tonusun azalmasının sonucu olarak intravasküler sıvının damar dışına kaçışına bağlı olarak da hipotansiyon oluşabilir (18).

Sepsiste, miyokardiyal depresan maddelerin salınımına bağlı olarak kalp ve büyük damarlar gibi merkezi dolaşımda sistolik ve diyastolik ventriküler performansın azalması sepsisin erken belirtilerinden birisidir (30). Sistemik vasodilatasyon varlığında kan basıncını korumak için gerekli olan kalp debisinin artırılması Frank Starling mekanizması ile mümkün olabilir. Ancak önceden kalp hastalığı olan özellikle yaşlı hastalar genellikle kalp debisini artıramazlar (18).

Mikrosirkülasyon yani kapiller dolaşım sepsiste en önemli hedef olabilir. Sepsis fonksiyonel kapiller sayısında azalmayla ilişkilidir ve bu da yetersiz oksijenizasyona neden olur. Sepsis olmayan diğer kritik hastalıklarla karşılaştırıldığında şiddetli sepsis hastalarında kapiller yoğunluğun azaldığı görülmüştür (31). Bu, doku ödeminin kapillere dışarıdan basısı ve/veya kapiller lümenin lökositler veya sepsiste normal deforme olabilme özelliğini kaybeden kırmızı kan hücreleri tarafından tıkanması nedeniyle oluşabilir.

2.7.3. Akciğer

Sepsiste sitokin aracılı akciğer hasarı, alveolar ve kapiller endotelin geçirgenliğinin artmasına ve sonucunda oksijenasyonu ve ventilasyonu bozan kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme neden olur. Hipoksi ve metabolik asidoz gelişimi önemli taşipne ile sonuçlanır. Sepsisli hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) insidansı % 7'dir (32). Solunum kaslarının yorgunluğu nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyacak hastaları tespit etmede,

solunum parametrelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi anahtar rol teşkil etmektedir.

2.7.4. Gastrointestinal

Karaciğer yetmezliği, sepsik şokun nadir fakat önemli bir komplikasyonudur. Sepsik hastaların % 2'sinden daha az oranda görülür fakat morbidite ve mortalite üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (33). Sepsik hepatik disfonksiyon bilirubin konsantrasyonunda 2 mg/dl'den büyük bir artış ve INR (International Normalized Ratio)'nin 1,5' den daha büyük olması ile tanımlanır (34). Klinik belirti olarak hipoksik hepatit, sepsis kaynaklı kolestaz, koagülopatiler ve hepatik ensefalopatiye neden olan hiperammonemi görülür (35). Sepsiste görülen tipik dolaşım anormallikleri bağırsağın normal bariyer fonksiyonu bozarak sistemik dolaşımdaki bakteri ve endotoksinin translokasyonuna izin verir ve bu da sepsik sürecin uzamasına neden olur. Bu sepsisin hayvan modellerinde destekleniyordu. Ayrıca bağırsak geçirgenliğinin artmış bulunduğu bir prospektif kohort çalışmada çoklu organ yetmezliği gelişimi tahmin ediliyordu (36).

2.7.5. Böbrek

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı (AKI) sepsiste morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde neden olmaktadır. AKI gelişimi için risk faktörleri ileri yaş, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıktır. Patofizyoloji, hemodinamik değişiklikler, endotel disfonksiyonu, böbrek parankimi inflamasyonu ve nekrotik hücreler ile tübüllerin tıkanması dahil olmak üzere çok faktörlüdür. Hipotansiyonu önleyen hızlı volüm resüsitasyonu ve intravenöz kontrast gibi nefrotoksik ajanlardan kaçınılması AKI gelişme riskini azaltmaya yardımcı olabilir. AKI geliştikten sonra uygun ilaç dozu kullanımı, aşırı volümden kaçınma ve elektrolitlerin dikkatli yönetimi gerekmektedir. Sepsik hastalarda renal replasman tedavisinin (RRT) rolü hem böbrek fonksiyonlarını destekleme, hemde immün yanıtı düzenleme yönündedir. Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda gecikmiş başlamaya kıyasla erken başlamakta fayda var gibi görünmektedir (37). Retrospektif klinik çalışmalarda RRT'NİN erken başlatılması ve sürekli yöntemlerin kullanılması hemodinamik

tolerans ve netice itibari ile daha iyi bir sonuçla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (38). Bazı çalışmalarda ise RRT'NİN zamanlaması ve dozu halen tartışılmaya devam etmektedir, ancak mevcut randomize klinik çalışmalar herhangi bir yararlı etkisini göstermemektedir (39). Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda ölüm olasılığı artmaktadır. Bunun nedeni tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak, hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda lökosit-diyaliz membran etkileşimlerinin bir sonucu olarak proinflamatuvar salınımı buna neden olabilir. Biyouyumlu membranların kullanımı bu etkileşimleri önleyebilir ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesini sağlayarak sağkalımı artırabilir (40).

2.7.6. Nörolojik sistem

Septik ensefalopati şiddetli sepsis ve septik şokun yaygın bir tezahürüdür. Bilinç durumunda değişiklik, uyku/uyanıklık döngüsünde değişiklik, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon ve halüsinasyonlar gibi semptomları içerebilir (8). Septik ensefalopatinin oluşumu tam olarak açıklanamamıştır fakat kan-beyin bariyerinin disfonksiyonu, lökosit infiltrasyonunun artmasına, toksik mediatörlere maruz kalmasına ve sitokinlerin bariyer boyunca aktif taşınmasına izin vererek septik ensefalopatiye neden olabileceği düşünülmektedir (41).

Bilinç durumunda değişik geriatric hastalarda tek işaret olabilir. Fokal defisitler septik ensefalopati için tipik değildir ve nörogörüntüleme ile inme açısından değerlendirilmelidir. Nöbet, septik ensefalopatinin nadir bir komplikasyonu olup elektroensefalografik monitörizasyon ile teşhis edilebilir (42). Hastalarda görülen bilinç durumundaki önemli değişiklikler halinde, hava yolunu korumak için endotrakeal entübasyon gerekebilir. Hipoksemi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi veya hipernatremi, ilaç toksisitesi, hiperammonemi ve tiroid yetersizliği gibi ensefalopatinin diğer geri dönüşümlü nedenleri hızlı bir şekilde değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır.

Sepsisin bu nörolojik sonuçlarına ek olarak, sepsis boyunca parasempatik sinir sisteminin sistemik inflamasyona bir aracı olabileceği çeşitli hayvan modellerinde çok sayıda gözlem ile desteklenmektedir. Sepsis sırasında afferent vagus sinirinin

uyarılması kortikotropin releasing hormon (CRH), ACTH ve kortizol salgılanmasını arttırır. Bu etki subdiafragmatik vagotomi ile bastırılabilir (43). Parasempatik tonus termoregölasyon üzerine etki etmektedir. Deneysel vagotomi IL-1'e karşı hipertermik yanıtı zayıflatabilir (44). Asetilkolinin aracılık ettiği efferent parasempatik aktivite, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6, IL-18) in vitro ekspresyonunda azalma ile kendini gösterdiği sitokin profili üzerinde anti-inflamatuvar bir etkiye sahiptir (45).

2.7.7. Hematolojik Sistem

Primer hematolojik bulgular olarak anemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni ve yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) görülmektedir (46). Trombopoezin inhibisyonu ve immünolojik trombosit hasarı, DIC olmadan gözlenen trombositopeniden sorumludur (47). Anemi inflamasyona, DIC' e bağlı hemolize ve kısaltılmış kırmızı kan hücrelerinin ömrüne sekonder oluşur. DIC trombositopeni ve protrombin zamanının veya aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanının uzaması ile teşhis edilir. Sepsiste DIC, birden fazla odaktan kanama veya küçük ve orta kan damarlarının trombozu olarak ortaya çıkabilir. Birden fazla bölgeden kanama olan hastalarda trombosit ve pıhtılaşma faktörü replasmanı düşünülmelidir (46).

2.7.8. Endokrin

Septik hastalarda yaygın görülen hiperglisemi; stresin indüklemesiyle yükselen glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonuyla yine inflamasyonda salınan sitokinlere bağlı insülin direncinin kombinasyonundan meydana gelmektedir (48). Septik şokta, kan glikozunu 180 mg/dl'nin altında tutmak amacıyla sıklıkla glukoz takibi yapılmalıdır (34). Metabolik disregölasyona ek olarak, şiddetli sepsisli hastaların % 8 ila % 9'unda ilerde katekolamin duyarsızlığına neden olacak adrenal yetmezlik geliştiğine dair kanıtlar mevcut (49). Eksojen steroidlerle tedavi ayrıca tartışılmaktadır. Septik hastalar ayrıca depoların tükenmesi, artmış vazopressinaz aktivitesi ve nitrik oksit aracılı vazopressin üretiminin inhibisyonu nedeniyle vazopressin eksikliğine sahiptir (50). Sepsis sırasında hipotalamik-hipofiz-

tiroid eksenini de etkilenerek belirgin klinik hipotiroidizm meydana gelebilir. Ancak septik hipotiroidizm tedavisini destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

2.8. Klinik Belirti ve Bulgular

Şüpheli veya tanı konmuş sepsisli hastalar tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz ile birlikte bulunur. Tablo ilerledikçe, serin cilt ve siyanoz gibi şok belirtileri ile oligüri, akut böbrek hasarı, değişmiş zihinsel durum gibi organ disfonksiyonu gelişir (34).

2.8.1. Semptomlar

Sepsisin belirtileri ve semptomları nonspesifiktir, ancak aşağıdakileri içerebilir(51):

- Enfeksiyöz kaynağa özgü semptomlar ve bulgular (örn; öksürük ve nefes darlığı pnömoniye işaret edebilir veya ağrı ve pürülan eksüda cerrahi yarada altta yatan bir apseyi işaret edebilir)
- Arteriyel hipotansiyon (örneğin, sistolik kan basıncı [SBP] <90 mmHg, ortalama arter basıncı [MAP] <70 mmHg veya SBP'nin >40 mmHg azalması)
- Vücut ısısının > 38,3 °C veya <36°C olması
- Kalp atış hızı > 90 atım / dk veya yaşa göre normal değerlerin üzerinde ikiden fazla standart sapma
- Taşipne, solunum hızı >20 nefes / dakika
- End-organ perfüzyon belirtileri;
 - Sepsisin erken evrelerinde sıcak, kızamık cilt mevcut olabilir. Sepsis şoka ilerledikçe, kan akışının çekirdek organlara yönlendirilmesi nedeniyle cilt soğumaya başlayabilir. Azalmış kapiller dolum, siyanoz veya beneklenme şoku gösterebilir.
 - Hipoperfüzyon belirtileri arasında değişmiş mental durum, konfüzyon veya huzursuzluk ve oligüri veya anüri bulunur.
 - Bağırsak tıkanıklığı veya bağırsak seslerinin olmaması genellikle hipoperfüzyonun son aşamasının bir işaretidir.

Bu bulgular önceden var olan hastalık veya ilaçlarla değişebilir. Örnek olarak, yaşlı hastalar, diabetes mellitus hastaları ve beta blokerler alan hastalar, kan basıncı düştükçe uygun taşikardi göstermeyebilir. Buna karşılık, genç hastalarda sıklıkla şiddetli ve uzun süreli taşikardi gelişebilir ve daha sonra aniden ortaya çıkan akut dekompansementasyon oluşana kadar hipotansif hale gelmezler. Kronik hipertansiyonu olan hastalar, sağlıklı hastalardan daha yüksek bir kan basıncında kritik hipoperfüzyon geliştirebilir (51).

2.8.2. Laboratuvar Bulgular

Laboratuvar özellikleri de semptomları gibi nonspesifiktir ve sepsisin altta yatan nedenine bağlı anormallikler veya sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. Bunlar aşağıdakileri içerir (51):

- Lökositoz (beyaz kan hücresi [WBC] sayısı $>12.000 \text{ microL}^{-1}$) veya lökopeni (WBC sayısı $< 4000 \text{ microL}^{-1}$)
- Normal WBC sayısının yüzde 10'dan daha fazlasının olgunlaşmamış formlarda olması
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu $>140 \text{ mg/dL}$ veya $7,7 \text{ mmol/L}$)
- Plazma C-reaktif protein normal değerinin üzerinde ikiden fazla standart sapma olması
- Arteriyel hipoksi (arteriyel oksijen basıncı [PaO₂]/inspired oksijen fraksiyonu [FiO₂] <300)
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az iki saat boyunca idrar çıkışı $<0,5 \text{ mL/kg/saat}$)
- Kreatinin artışı $> 0.5 \text{ mg / dL}$ veya $44.2 \text{ mikromol / L}$
- Koagülasyon anormallikleri (uluslararası normalleştirilmiş oran [INR] >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı [aPTT] >60 saniye)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000 \text{ microL}$)

- Hiperbilirubinemi (plazma toplam bilirubin >4 mg/dL veya 70 mikromol/L)
- Adrenal yetmezlik (örneğin, hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hastalığı sendromu da sepsiste bulunabilir
- Hiperlaktatemi (normal laboratuvar üst sınırından daha yüksek örneğin >2 mmol/L), hipotansiyonun varlığında veya yokluğunda organ hipoperfüzyonunun bir tezahürü olabilir ve yüksek laktat kötü prognoz ile ilişkili olduğundan, ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir (53)
- Serum laktat seviyesi ≥ 4 mmol/L olması septik şok ile tutarlıdır, ancak tanısal değildir. Sepsisin şiddetini karakterize etmeye yardımcı olan ek laboratuvar çalışmaları arasında düşük trombosit sayısı ve yüksek ınr, kreatinin ve bilirubin değerleri bulunur. Arteriyel ve venöz laktat korelasyonu olmasına rağmen, arteriyel laktat ölçümleri daha doğru ve tercih edilir (52).

2.8.3. Görüntüleme

Belirli bir bölgede enfeksiyonla ilişkili olanlardan başka (örneğin, göğüs radyografisinde pnömoni, batin bilgisayarlı tomografisinde sıvı toplama) sepsisin tanımlanmasına özgü radyolojik bulgular yoktur (51).

2.8.4. Mikrobiyoloji

Sepsis tanımını yerine getiren bir hastada kültürde bir organizmanın tanımlanması sepsis tanısını oldukça desteklemektedir, ancak gerekli değildir. Sepsis için tanısal kriterlere dahil olmamasının ardındaki gerekçe, sepsisli hastaların yüzde 50'sinde suçlu bir organizmanın sıklıkla tanımlanmamasıdır ve ampirik antibiyotiklerle tedaviye karar vermek için pozitif bir kültür gerekli değildir (53). Kan kültürleri de sıklıkla negatiftir, bir çalışmada antimikrobiklerin uygulanmasından önce hastaların yüzde 31,4'ünde pozitif kan kültürleri bildirmektedir (54).

2.9. PROGNOZ

Sepsis yüksek mortalite oranına sahiptir. Oranlar, verilerin nasıl toplandığına bağlı olmakla birlikte tahminler yüzde 10 ila 52 arasında değişmektedir (55). Ölüm belgelerinden elde edilen veriler, sepsisin tüm ölümlerin % 6'sından sorumlu olduğunu bildirirken, bazı veriler daha yüksek oranlar göstermektedir (55). Mortalite oranları, sepsisin hastalık şiddetine bağlı olarak doğrusal olarak artmaktadır (56). Bir çalışmada SIRS, sepsis ve septik şokun mortalite oranları sırasıyla % 7, % 16 ve % 46 olarak bulunmuştur (57). Başka bir çalışmada, sepsis ile ilişkili mortalite \geq % 10 iken, septik şok ile ilişkili mortalite \geq % 40 olarak bulunmuştur (1). Mortalite, komorbiditeleri olmayan genç hastalarda (<44 yıl) daha düşük görünmektedir (<10 %) (4).

Bazı çalışmalar zaman içinde ölüm oranlarının azaldığını bildirmiştir. Örnek olarak, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki 171 yoğun bakım ünitesinden sepsis ve septik şok tanılı 101.064 hastanın 12 yıllık bir çalışmasında, 2000'den 2012'ye kadar hastane içi mortalitede yüzde 50 risk azalması (yüzde 35'den yüzde 18'e) söz konusu olduğu bildirdi (4). Bu çalışmada gözlenen mortalitedeki azalmanın nedeni olarak erken sepsisin artan tespiti ve muhtemelen sepsis için iyileştirilmiş terapötik stratejiler gösterilmiştir. Bununla birlikte, sepsis tedavisi için uygulama kılavuzlarının (sepsis demetleri olarak da bilinir) geliştirilmesine rağmen, sepsis demetlerinin mortaliteyi iyileştirdiğine yönelik ikna edici kanıtlar yoktur.

Zorunlu sepsis protokollerinin hastane içi mortaliteyi iyileştirip iyileştirmediği açık değildir. Retrospektif bir çalışma, New York eyaletinde zorunlu sepsis protokolünün, sepsis düzenlemelerini uygulamayan kontrol eyaletlerine kıyasla hastane içi mortalitede bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirdi (58). Sepsis tedavisi için zorunlu bir yaklaşımın gerekli olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (51).

2.9.1. Uzun Vadeli Prognoz

Hastaneden taburcu olduktan sonra sepsis, artmış ölüm riski (% 20'ye kadar) ve sonrasında sepsis ve tekrarlayan hastaneye yatış riski (% 10'a kadar) taşımaktadır. Ölümlerin çoğu ilk altı ay içinde gerçekleşir, ancak risk iki yıl yüksek kalır (59). Sepsisten kurtulan hastalar, hastaneye ilk yatıştan sonraki ilk yıl içinde akut bakıma ve / veya uzun süreli bakım tesislerine kabul edilme olasılıkları daha yüksektir ve ayrıca yaşam kalitelerinde kalıcı bir düşüş var gibi görünmektedir (60).

Hastaneye yatışla ilgili 3494 hastadan oluşan bir veri tabanı analizinde 90 günde yeniden yatışla ilişkilendirilen en yaygın tanılar arasında kalp yetmezliği, pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri ve idrar yolu enfeksiyonları yer alıyor (61). Daha sonraki enfeksiyon ve sepsis ile daha yüksek geri yatış oranları, bir enfeksiyon için, özellikle clostridium difficile ile enfeksiyon için önceki hastaneye yatış ile ilişkili olabilir (62). Başka bir veritabanı analizi, önceki bir sepsis tanısının miyokard enfarktüsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve pnömoni ile karşılaştırıldığında önde gelen bir yeniden yatış nedeni olduğunu bildirmiştir (63). Sepsis tanısı ile yatırılan hastalar, nonsepsis tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarla karşılaştırıldığında, majör kardiyovasküler olaylar ve inme riski de artabilir (64).

2.9.2. Enfeksiyon Bölgesinin Prognoza Etkisi

Sepsisli hastalarda enfeksiyon bölgesi, sonucun önemli bir belirleyicisi olabilir, idrar yolu enfeksiyonundan kaynaklanan sepsis genellikle en düşük mortalite oranları ile ilişkilidir (65). Bir çalışmada sepsis mortalitesinin, enfeksiyon kaynağı üriner sistem olduğunda sadece % 30 olmasına karşın, enfeksiyon kaynağı gastrointestinal veya pulmoner olduğunda % 50 ila % 55 olarak bulunmuştur (66). Septik şoku olan yaklaşık 8000 hastanın bir başka retrospektif, çok merkezli kohort çalışmasında, iskemik bağırsaktan kaynaklanan vakalarda en yüksek mortalite (% 78) ve obstrüktif üropati ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonundan kaynaklanan vakalarda en düşük oranlarla (% 26) benzer sonuçlar bildirmiştir (67).

2.9.3. Enfeksiyon Tipinin Prognoza Etkisi

Nozokomiyal patojenlere bağlı sepsis, toplum kökenli patojenlere bağlı sepsisten daha yüksek bir mortaliteye sahiptir (68). Artmış mortalite, metisiline dirençli stafilokok aureus, kandidal olmayan mantar, kandida, metisiline duyarlı stafilokok aureus ve psödomonaların yanı sıra polimikrobiyal enfeksiyonlara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilişkilidir (69). Kan dolaşımı enfeksiyonları şiddetli hale geldiğinde (örn. Septik şok), patojenlerin gram-negatif veya gram-pozitif bakteri olmasına bakılmaksızın, sonuç benzerdir (70).

2.9.4. Antimikrobiyal Tedavinin Prognoza Etkisi

Çalışmalar, uygun antibiyotik tedavisinin (yani, patojenin duyarlı olduğu antibiyotiklerin) erken uygulanmasının bakteremik sepsis üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bir raporda, yeterli antibiyotik tedavisinin erken başlanılmasının, enfekte eden organizmaların dirençli olduğu antibiyotik tedavisine kıyasla ölüm oranında % 50 azalma ile ilişkilendirildi (71). Buna karşılık, önceki antibiyotik tedavisi (son 90 gün içinde antibiyotikler), en azından gram negatif sepsisli hastalar arasında artmış mortalite ile ilişkili olabilir (72).

2.9.5. Perfüzyonun Restorasyonunun Prognoza Etkisi

Ciddi derecede yükselmiş bir laktat seviyesinin (> 4 mmol / L), sepsisli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu ve bir çalışmada, üçte birinde sepsis olan kritik hasta popülasyonunda % 78'lik bir mortalite bildirilmiştir (73).

2.10. TEDAVİ VE YÖNETİM

Sepsis ve septik şoklu hastaların yönetiminde hava yollarının (eğer belirtilmişse) güvence altına alınması ve hipokseminin düzeltilmesi ve sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için venöz erişimin kurulması önceliklidir.

2.10.1. Solunumu Stabilize Edilmesi

Sepsisli tüm hastalara ek oksijen verilmeli ve nabız oksimetresi ile oksijenasyon sürekli olarak izlenmelidir. Tipik olarak sepsise eşlik eden artan

solunum işini desteklemek için entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekli olabilir veya ensefalopati ve depresif bilinç seviyesi sıklıkla sepsisi karmaşıkleştırdığı için hava yolu koruması için gerekli olabilir.

2.10.2. Venöz Erişim Sağlanması

Sepsis şüphesi olan hastalarda venöz erişim mümkün olan en kısa sürede kurulmalıdır. Periferik venöz erişim, bazı hastalarda, özellikle ilk resüsitasyon için yeterli olsa da, çoğu, seyri sırasında bir noktada santral venöz erişime ihtiyaç duyacaktır. Bununla birlikte, santral bir hattın yerleştirilmesi, resüsitatif sıvıların ve antibiyotiklerin uygulanmasını geciktirmemelidir. Santral venöz kateter (CVC), intravenöz sıvıları, ilaçları (özellikle vazopresörleri) ve kan ürünlerini infüze etmek ve sık laboratuvar çalışmaları için kan almak için kullanılabilir. Bir CVC, santral venöz basıncı (CVP) ve santral venöz oksihemoglobin doygunluğunu (ScvO₂) ölçerek terapötik yanıtı izlemek için kullanılabilirken, randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, değerlerinin sınırlı olduğunu göstermektedir (74).

2.10.3. İlk Değerlendirme

İlk kısa öykü ve muayenenin yanı sıra laboratuvar, mikrobiyolojik (kan kültürleri dahil) ve görüntüleme çalışmaları genellikle erişim kurulurken ve hava yolu stabilize edilirken aynı anda elde edilir. Bu kısa değerlendirme, sepsisin şüpheli kaynağı ve komplikasyonları hakkında ipuçları verir ve bu nedenle ampirik tedaviye ve ek testlere rehberlik etmeye yardımcı olur (75).

Sıvı ve antibiyotiklerin uygulanmasını geciktirmeden aşağıdakilerin hızlıca tetkik edilmesi gerekir (75);

- D-dimer seviyesini de içeren koagülasyon testleri, biyokimya, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı çalışılmalıdır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar tanıyı destekleyebilir, sepsisin ciddiyetini gösterebilir ve terapötik yanıtı takip etmede yardımcı olur.

- Yüksek serum laktat (örneğin, > 2 mmol/L veya normalin laboratuvar üst sınırından daha büyük) düzeyi sepsisin şiddetini gösterebilir ve terapötik yanıtı takip etmek için kullanılır (34).
- Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden aerobik ve anaerobik kültürler) ve şüpheli kaynaklardan (örneğin balgam, idrar, intravasküler kateter, yara veya cerrahi alan, vücut sıvıları) mikrobiyolojik kültürler alınmalıdır. Kalıcı veya santral intravasküler kateter yolundan kültürler için kan alınmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Çünkü portlar sıklıkla cilt florası ile kolonize olur ve böylece yanlış pozitif kan kültürü olasılığını artırır. Uygun antibiyotik verilmesinden hemen sonra dakikalar içinde kültürler sterilize edilebilirler. Bu yüzden patojenleri saptama şansını arttırmak için kültürler antibiyotik verilmeden önce alınmalıdır. Fakat bu işlemi yaparken uygun antibiyotik geciktirilmemelidir.
- Arteriyel kan gazı (AKG) analizi yapılarak asidoz, hipoksemi veya hiperkapni araştırılmalıdır.
- Şüpheli enfeksiyon bölgesini hedef alan görüntüleme yapılmalıdır (örneğin, göğüs radyografisi, göğüs ve/veya batin bilgisayarlı tomografisi).
- Prokalsitonin değeri bakılmalıdır.

2.10.4. Sepsis Demeti

Sepsis demeti 2004 yılından beri sepsis sağkalım kampanyası tarafından yayınlanan rehberlerin içinde yer alıp, bu tarihten itibaren sepsis tedavisinin en önemli noktası olmuştur. Bu tedavi demeti ortaya çıkan kanıtlara göre, yeni sepsis rehberleri hazırlanmadan da gerektiğinde güncellemeler sırasında revize edilmiştir.

2016 da yayınlanan son rehberden yola çıkılarak 2018’de revize edilmiş “1-saat demeti” geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Öncesinde yayınlanan kılavuzlarda; erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) ilk 6 saat hedeflerine işaret ederken, 2016’da ise ilk 3 saat için sıvı resüsitasyonu hedefleri belirlenmiş ve tüm rehberlerde ilk bir saat içinde antibiyotik başlanması önerilmiştir. 2018’de yapılan en son güncellemede ise, sepsisin acil bir durum olduğu ve gerekli tüm tedavilerin ilk bir saat içinde

başlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu kompleks hastalar için en önemli nokta, ayrıntılı ilk değerlendirmenin hemen yapılması ve hastaların tedaviye yanıtının sürekli değerlendirilmesidir. Buna göre; triyaj, acil servis ya da diğer servislerde sepsis tanısı konulduktan sonra ivedi olarak ilk bir saat içinde; kan kültürleri ve laktat düzeyi için hastaların kanları alınmalı, laktat yüksekliği veya hipotansiyon varlığında 30 ml/kg sıvı resüsitasyonu, uygun antibiyotikle eş zamanlı olarak vazopresör tedavileri başlanmalıdır. Bunların hepsi beraber hemen yapılmalıdır. Yeni kılavuz güncellemesi, sepsis yönetiminde zamanla yarışan hasta ile ilk karşılaştığı anda başlanması gerektiğinin altını bir kez daha çizmektedir.

2018 güncellemesindeki en önemli değişiklik; “3- saat tedavi demet” ve “6- saat tedavi demet” leri tek bir “1- saat tedavi demeti” şeklinde revize edilmesidir. Sepsis değerlendirme ve resüsitasyonunun bir an önce başlanması hedeflenmektedir. Tablo 4’ te 2018 sepsis sağkalım kampanyasının sepsis tedavi demeti güncellemesi gösterilmiştir (76).

2.10.5. İntravenöz Sıvı Tedavisi

Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu ve septik şokun stabilizasyonu için erken etkin sıvı replasmanı yapılması çok önemlidir. Sepsis ve/veya hipotansiyon ve artmış laktat saptandığında hemen sıvı resüsitasyonuna başlanması ve 3 saatte tamamlanılması önerilmektedir. Kılavuzlara göre 30 ml/kg intravenöz kristalloid kullanılmalıdır. Kolloidlerin kristalloidlere göre ek bir fayda sağlamadığından ve albüminin getirdiği ek maliyet nedeni ile öncelikli olarak kristalloidler ile sıvı resüsitasyonu önerilmektedir. Yoğun bakım olgularında pozitif sıvı dengesinin zararlı olabileceğine yönelik kanıtlar nedeniyle, başlangıç resüsitasyonu sonrasındaki sıvı tedavisi, hastanın sıvı yanıtıllığı tekrarlayan ölçümlerle sürekli değerlendirilerek yönetilmelidir (76).

Tablo 4. 2018 Sepsis Sağkalım Kampanyasının Sepsis Tedavi Demeti Güncellemesi

İlk 1 saatte yapılması gerekenler	Öneri Gücü ve Kanıt Düzeyi
Laktat düzeyini ölç. İlk laktat >2mmol/L ise tekrar ölç.	Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi
Antibiyotik vermeden önce kan kültürlerini al.	Bildirilen en iyi uygulama (BPS).
Geniş spektrumlu antibiyotik ver.	Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi.
Hipotansiyon veya laktat düzeyi?4mmol/L için hızlıca 30ml/kg kristalloid başla.	Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi.
Hasta sıvı resüsitasyonu süresince veya resüsitasyon sonrasında hipotansif ise 65mmHg ortalama kan basıncı (MAP) değerine ulaşmak amacıyla vazopressör ver.	Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi.
"0. Dakika" veya "başvuru zamanı acil serviste triyajın yapıldığı zaman veya başka bir yerden sevk ediliyorsa sepsis veya septik şokun tüm bileşenlerinin ortaya konduğu en erken an olarak tanımlanmıştır.	

2.10.6. Vazopressör Uygulanması

Resüsitasyonun kilit noktası, vital organ perfüzyon basınçlarının geciktirilmeden hızla düzeltilmesidir. Eğer, başlangıç sıvı replasmanı ile kan basıncı düzeltilememiş ise, ortalama arter kan basıncı (OAB) 65mmHg hedefini sağlamak için ilk 1 saatte vazopresör başlanması önerilmektedir (76).

2.10.7. Geniş spektrumlu Antibiyotik Başlanması

Sepsis veya septik şok ile gelen hastalarda tüm olası patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu bir veya daha fazla antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Patojen belirlenip duyarlılığı gösterildiğinde ve/veya klinik düzelme sağlandığında antimikrobiyal tedavinin daraltılması, hastada enfeksiyon olmadığına karar verildiğinde antimikrobiyal tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Şüpheli enfeksiyon söz konusu ise erken antibiyotik başlanması ve yönlendirilmesi kaliteli sepsis yönetiminin en önemli özelliğidir. Enfeksiyon olmadığı kanıtlandığında antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (77).

2.10.8. Diğer Ek Tedaviler

Çoğu klinisyen, sepsis veya septik şoku olan hastalarda glukokortikoidler, inotropik ajanlar veya kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu gibi ek tedavilerin rutin olarak garanti edilmediği konusunda hemfikirdir, ancak bu tedavilerin kullanımı refrakter septik şok vakalarında veya özel durumlarda yararlı olabilir (77).

a. Glukokortikoidler; Klavuzlar sepsisli hastalarda glukokortikoidlerin rutin kullanımını önermez. Fakat yeterli sıvı resüsitasyonuna ve vazopressör uygulamasına dirençli septik şoku olan hastalarda kortikosteroid tedavisi uygundur.

b. İnotropik tedavi; Yeterli sıvılara ve vazopresörlere cevap vermeyen, özellikle kardiyak debisi azalmış hastalarda inotropik tedavi denenebilir. Fakat kalp indeksini supranormal seviyelere çıkarmak için inotropik tedavi kullanılmamalıdır. Dobutamin, ilk tercih edilecek ajandır ve epinefrin ise uygun diğer bir alternatiftir.

c. Kan Ürünleri; Miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama gibi hafifletici sebeplerin olmadığı erişkinlerde, kırmızı kan transfüzyonu ancak hemoglobin düzeyi < 7.0 g/dL olunca önerilir. Kanama veya invaziv prosedür planı yok ise, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için taze donmuş plazma kullanılmaması önerilir. Belirgin kanama yok ise < 10.000/mm³, hastada kanama riski var ise <20.000/mm³ sınırında profilaktik platelet transfüzyonu önerilir. Aktif

kanama, cerrahi veya invaziv prosedürler için daha yüksek düzeyler 50.000/mm³ tavsiye edilir.

d. Beslenme; Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalar enteral olarak beslenebiliyorsa, parenteral beslenme verilmemesi bunun yerine erken enteral beslenme başlanması önerilir.

e. Stres ülseri profilaksisi; Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması için risk faktörleri bulunan sepsis ve septik şok hastalarına stres ülser profilaksisi verilmesi önerilir. Stres ülser profilaksisi endike olduğunda, proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılması tavsiye edilir.

f. Venöz tromboembolizm profilaksisi; Bu ajanların kullanımına kontrendikasyonun bulunmadığı durumlarda VTE olasılığına karşı farmakolojik profilaksi (anfraksiyone heparin [UFH] veya düşük molekül ağırlıklı heparin [DMAH]) önerilir. Farmakolojik VTE profilaksisi kontrendike olduğunda mekanik VTE profilaksisi önerilir.

g. Bikarbonat tedavisi; pH > 7.15 olan, hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidemili hastalarda hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat tedavisi tavsiye edilmez.

h. Glikoz kontrolü; Sepsisli yoğun bakım hastalarında ardışık iki kan glukoz düzeyinin > 180 mg/dL olduğunda hedef glukoz sınırı ≤ 180 mg/dL olacak şekilde insülin dozunun ayarlandığı protokollü yaklaşım önerilir.

i. Renal raplasman tedavisi; Sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda devamlı RRT (CRRT) veya aralıklı RRT'nin ikisi de tavsiye edilir.

j. Sedasyon ve analjezi; Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ventilatörle uyumsuzluğu giderecek şekilde devamlı veya aralıklı sedasyonun mümkün olan en az seviyeye indirilmesi önerilir.

k. Mekanik ventilasyon; Sepsisin neden olduğu ARDS'li erişkin hastalarda 12 mL/kg yerine 6 mL/öngörülen vücut ağırlığı kg tidal hacim hedefi kullanılması, plato

basıncı için daha yüksek basınçlardan ziyade 30 cm H₂O plato basıncı üst limit hedefi kullanılması, daha düşük PEEP'ten ziyade daha yüksek PEEP kullanılması, atelektazileri açma (recruitment) manevrası kullanılması, PaO₂/FiO₂ oranı < 150 olan hastalarda supin pozisyondan ziyade yüzüstü pozisyon kullanılması ve PaO₂/FiO₂ oranı < 150 olan hastalarda nöromüsküler bloker ajanların 48 saat kullanılması önerilmektedir.

2.11. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Sıvılar ve ampirik antibiyotikler uygulandıktan sonra, terapötik yanıt sık sık değerlendirilmelidir. Klinik, hemodinamik ve laboratuvar parametrelerinin aşağıdaki bölümlerde özetlendiği gibi takip edilmelidir.

2.11.1. Kateterlerin Monitörizasyonu

Birçok hasta için, her zaman gerekli olmasa da, bir santral venöz kateter (CVC) ve bir arteriyel kateter yerleştirilir. Örneğin, kan basıncı kararsız ise, sfigmomanometre okumaları güvenilmezse, perfüzyonun yeniden sağlanmasının uzaması bekleniyorsa (özellikle vazopressörler uygulandığında) veya hemodinamik yanıtı takip etmek için dinamik sıvı yanıt ölçümleri seçilirse arteriyel bir kateter yerleştirilebilir. Büyük hacimlerde sıvı veya vazopresörlerin infüzyonu bekleniyorsa, periferik erişim zayıfsa veya hemodinamik yanıtı izleme yöntemleri olarak santral venöz basınç (CVP) veya santral venöz oksihemoglobin doygunluğu (ScvO₂) seçilirse bir CVC yerleştirilebilir (75).

Pulmoner arter kateterlerinin (PACs) sepsis veya septik şoku olan hastaların tedavisinde sonuçları iyileştirmedikleri gösterildiğinden dolayı rutin kullanımı önerilmemektedir (78). PACs, pulmoner arter oklüzyon basıncını (PAOP) ve mix venöz oksihemoglobin doygunluğunu (SvO₂) ölçebilir. Fakat PAOP'ın, sepsiste sıvı duyarlılığının zayıf bir belirleyicisi olduğu kanıtlanmış olup SvO₂ bir CVC'den elde edilebilen ScvO₂'ye benzer bulunmuştur (79).

2.11.2. Hemodinamik Yanıt

Sıvı yönetimini belirlemek için sıvı yanıtının statik veya dinamik belirleyicileri kullanılmalıdır. Klavuzlarda, sıvı duyarlılığına statik ölçümlere göre (örn.CVP) daha hassas olmasından ötürü dinamik ölçümler tercih edilmektedir (34). Bununla birlikte, dinamik belirleyicilerin kullanımının mortalite gibi klinik olarak etkili sonuçları iyileştirip iyileştirmediği kanıtlanmamıştır.

a. Statik; Geleneksel olarak, OAB'ye ek olarak, yeterli sıvı yönetimini belirlemek için aşağıdaki statik CVC ölçümleri kullanılmıştır (75):

- 8 ila 12 mmHg arasında bir hedefte CVP
- ScvO₂ ≥ % 70 (örnek bir PAC'den alınırsa ≥ % 65)

b. Dinamik; Solunumla değişen vena cava çapı, radyal arter nabız basıncı, aortik kan akışı tepe hızı, sol ventrikül çıkış yolu hızı-zaman integrali ve brakiyal arter kan akış hızı, sıvı yanıtının dinamik ölçümleri olarak kabul edilir (75). Dinamik ölçümlerin, hastalar sinüs ritminde olduğu ve yeterli tidal hacim ile pasif olarak ventile edildiği sürece, statik ölçümlerden daha doğru sıvı duyarlılığının öngörücüleri olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Aktif olarak nefes alan hastalar veya düzensiz kardiyak ritimleri olanlar için, pasif bacak kaldırma manevrasına yanıt olarak kardiyak outputtaki bir artış da (ekokardiyografi, arteriyel nabız dalga formu analizi veya pulmoner arter kateterizasyonu ile ölçülen) sıvıya yanıtı gösterir (75). Bunlardan birini seçmek, uygunluğa ve teknik uzmanlığa bağlıdır, ancak pasif bacak kaldırma manevrası en doğru ve en yaygın şekilde kullanılan yöntemler arasındadır. Kullanımları ile ilişkili olarak daha iyi sonuçlar bildiren (ör. Mortalite, ventilatörsüz solunum) gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bununların yanında devamlı kardiyak debi monitörizasyonu hastanın hemodinamik durumu hızla değiştiğinde tedavinin hızlı değişimlere uygun olarak yönlendirilmesi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Kardiyak output, kalp tarafından bir dakikada, periferik dolaşıma gönderilen kan miktarı olarak da tanımlanabilir. Dokuların otheregülyasyona bağımlı olması nedeniyle, sadece kalbin

değil tüm dolaşım sisteminin durumunu gösteren bir göstergedir. Kardiyak output, stroke volüm ile kalp atım hızının çarpımına eşittir (79). Sistolik fonksiyon ventriküler ejeksiyonu içerirken, diyastolik fonksiyon ventriküler dolum ile ilişkilidir. Ventriküler sistol fonksiyonu genellikle, dakikada kalp tarafından pompalanan kan hacmi olarak tanımlanan, kardiyak debi (output) ile eş kabul edilir. Fizyolojik değer aralığı 4-8 L/dk'dır.

$$CO = SV \times HR$$

SV, atım volümü (kontraksiyon başına pompalanan hacim) ve HR, kalp hızıdır.

Sepsis, travma, major cerrahi ve diğer kritik durumlarda sıklıkla dolaşımında düzensizlikler görülmektedir. Bu hastaların hemodinamik bakımdan değerlendirilmesi ve tedavilerinin yönlendirilmesinde kalp debisi monitörizasyonu önem kazanmaktadır.

Yine sıvı cevabının dinamik değişkenleri olarak pulse pressure varyasyon (PPV) ve stroke volüm varyasyon (SVV) değerleri de kullanılmaktadır. PPV ve SVV değerlerinin <% 15 olması normovolemiyi gösterirken, >% 15 olması hipovolemiyi göstermektedir.

Günümüzde, arteryel basınç dalga formu analizi temel alınarak devamlı kardiyak debi ölçümü yapan aygıtlar klinik pratiğimizde yer almaktadır. Bu aygıtlar başlangıçta termodilüsyon tekniği kullanılarak oluşturulan kardiyak debi değeriyle uyumlu olan ve nabız kontur analizi ölçümlerine dayalı devamlı kardiyak debi analizi yapmaktadır. Atım volümünün belirlenmesi arteryel basınç dalga formunun sistolik kısmının altında kalan alanın matematiksel olarak hesaplanmasına dayanmaktadır. Bununla birlikte sıvı yanıtının diğer dinamik indeksleri de (PPV, SVV...) hesaplanabilmektedir. Hemodinamik monitörizasyonda temel amaç uygun doku perfüzyonunun sağlanmasıdır.

2.11.3. Laboratuvar Yanıtı

a. Laktat klirensi; Optimal serum laktat ölçüm sıklığı bilinmemekle birlikte, laktat değeri açıkça düşene kadar sepsisli hastalarda serum laktatı (örneğin her altı saatte bir) takip edilmektedir. Kılavuzlar laktatın normalleşmesini teşvik ederken, laktat kılavuzluğunda resüsitasyon, daha iyi sonuçlarla ikna edici bir şekilde ilişkilendirilmemiştir (34). Bazı çalışmalarda ise ilk 12 saatlik resüsitasyonda laktat klirensi ve laktat aralığındaki değişim, etkili resüsitasyon için potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilir. Beş düşük kaliteli çalışmanın bir meta-analizinde, laktat rehberliğinde resüsitasyonun, laktatsız resüsitasyona kıyasla mortalitede azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir (80). Diğer meta-analizler, laktat klirens stratejileri kullanıldığında olağan bakım veya ScvO₂ normalizasyonuna kıyasla orta düzeyde mortalite yararı bildirdi (81). Bununla birlikte, bu meta-analizlere dahil edilen çalışmaların çoğu, heterojen popülasyonları incelemiş ve çeşitli laktat klirens tanımlarının yanı sıra sonucu potansiyel olarak etkileyebilecek ek değişkenler kullanmıştır. Son olarak, yatak başında serum laktat seviyelerinin ölçülmesine izin veren cihazlar artık mevcuttur ve kullanımları serum laktat seviyelerinin seri olarak izlenmesinin pratikliğini ve faydasını artırabilir.

b. Arteriyel kan gazı analizi; Arteriyel kan gazı analizinde gaz değişiminin kötüleşmesi bizlere aşırı sıvı resüsitasyonundan kaynaklanan pulmoner ödem varlığına bir ipucu olabilir ve ayrıca akut solunum sıkıntısı sendromu, venöz tromboembolizm veya santral kateter yerleştirilmesinden kaynaklanan pnömotoraks gibi diğer komplikasyonların saptanmasına yardımcı olabilir (34).

c. Rutin laboratuvarlar; Özellikle trombosit sayımı, serum kimyaları ve karaciğer fonksiyon testleri olmak üzere takip laboratuvar çalışmaları, değerler normale veya taban çizgisine ulaşana kadar sıklıkla (örneğin her altı saatte bir) gerçekleştirilir. Hiperkloremiden kaçınılmalıdır ve tedavi amacıyla düşük klorür içeren (yani tamponlu) solüsyonlara geçiş endike olabilir (34).

d.Mikrobiyoloji; Tam kan sayımı ve ek kùltürler dahil olmak üzere enfeksiyon takip indeksleri belirtilir. Kaynak kontrolüne yönelik araştırmalar yapılabiliyorsa, sonuçlar antibiyotik seçiminde değişikliğe yol açmalıdır (34).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmamız, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.02.2020 tarihinde, 2020/04-13 Karar No ile yazılı onam alınarak, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza 01.03.2020-01.03.2021 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan, Sepsis kılavuzu (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016) tarafından belirlenmiş olan kriterlere göre sepsis/septik şok tanısı almış ve 1. Derece yakını/varisi tarafından sözlü ve yazılı onamının alınmasından sonra 18 yaş ve üstü olan toplam 40 hasta dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdadır;

- ≥ 18 yaş olmak
- Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine yatışta ve/veya takipte sepsis/septik şok tanısı almak

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdadır;

- <18 yaş olmak

3.2. Çalışma Şekli

Çalışmamız prospektif ve gözlemsel olarak planlandı. Çalışmaya dahil edilen 18 yaş üstü septik septik şok tanısı alan hastalar üç günlük takipleri sonucunda hipotansif ve normotansif olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1 (hipotansif Grup n=20); uygulanan tedavilere rağmen OAB<65mmHg olan hastalar ve Grup 2 (normotansif Grup n=20) ise uygulanan tedavilerle OAB ≥ 65 mmHg olan hastalar olarak planlandı. Her iki gruba da septik şok tedavi protokolü uygulandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, giriş tanıları ve ek hastalıkları kaydedildi. Hastalar septik şok tanısı aldıktan sonraki ilk 3 gün boyunca vücut ısıları ve SpO2 değerlerinin

yanında, radial arter kateteri ile bağı MostCareUP cihazı (Resim 2) ile monitörize edilerek, ortalama arteriyel basınçları (OAB), kardiyak output (CO), santral venöz basınç (SVP), pulse pressure varyasyon (PPV), strok volüm varyasyon (SVV) ve dakika kalp atım hızları günde 4 defa olmak üzere (6. 12. 18. 24. saatlerde) kaydedildi. Kan gazı, hemogram ve biyokimya tetkikleri, APACHE ve SOFA skorları, hemodiyafiltrasyon ihtiyacının olup olmadığı formlara kaydedildi. Tüm gruplarda yoğun bakım ve hastane mortalitesi değerlendirildi ve iki grup mortalite oranları açısından karşılaştırıldı.



Şekil 1: MostCareUP cihazı

MostCareUP cihazı son yıllarda kullanıma girmiştir. Bu cihaz minimal invaziv method ile radial veya femoral arter üzerinden cihazın hastaya arter hattıyla bağlanarak hemodinamik monitörizasyon yapabilen bir cihazdır. Puls Kontür Analizi methoduyla ölçüm yapan Mostcare, ölçümlerini her kalp atımında bir sürekli olarak yapar ve saniyede 1000Hz ile örnekleme yapar. Atım volümünün belirlenmesi arteriyel basınç dalga formunun sistolik kısmının altında kalan alanın matematiksel olarak hesaplanmasına dayanmaktadır.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20,0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Ki-kare analizi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 40 hasta çalışmaya alındı. Septik şok tanısı alan 18 yaş üstü hastalar üç günlük takipleri sonucunda hipotansif grup ve normotansif olarak iki gruba ayrıldı. Hipotansif grup (Grup 1: OAB \leq 65 mmHg n=20) ve normotansif grup (Grup 2: OAB \geq 65 mmHg n=20) olarak sınıflandırıldı. Olguların 25'i erkek, 15'i kadındı. Tüm hastaların % 62,52'si (n=25) erkek, % 37,5'i(n=15) kadındı (p=0,191). Grup 1 (n=20) için yaş ortalaması 75 \pm 9,76 yıl, Grup 2 (n=20) için yaş ortalaması 74,7 \pm 17,541 yıl bulundu (p=0,947). Olguların demografik verileri Tablo 5' te gösterildi.

Tablo 5. Demografik Veriler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort\pmSD	Ort\pmSD	
Yaş(yıl) Ortalama	75 \pm 9,76	74,7 \pm 17,541	0,947
Erkek	n=10 % 50	n=15 % 75	0,191
Kadın	n=10 % 50	n=5 % 25	

Ort \pm SD: Ortalama \pm Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

Grupların demografik verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyetleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2' nin Laktat Değerleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort\pmSD	Ort\pmSD	
Laktat 1. Gün	3,97 \pm 2,15	3,26 \pm 2,50	0,167
Laktat 2. Gün	3,29 \pm 1,82	2,23 \pm 1,67	0,026*
Laktat 3. Gün	4,06 \pm 3,45	1,92 \pm 1,17	0,004*

Ort \pm SD: Ortalama \pm Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile p<0.05 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubundan 3 gün boyunca arteriyel kan gazı (AKG) örnekleri alınarak, laktat değerleri hergün için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Grupların üç gün boyunca kaydedilen laktat değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında, 1. gün için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 2. ve 3. günlerde Grup 1 de laktat değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 2. gün $p=0,026$ ve 3. gün $p=0,004$). Tablo 6' da gruplar arası laktat değerleri gösterilmektedir.

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2' nin CRP Değerleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort±SD	Ort±SD	
CRP 1. Gün	165 ± 108	189 ± 129	0,602
CRP 2. Gün	173 ± 89,5	170 ± 105	1,000
CRP 3. Gün	207 ± 119	146 ± 89,2	0,114

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

Her iki hasta grubu için 3 gün boyunca C-reaktif protein (CRP) değerleri ayrı ayrı kaydedildi. Grupların üç gün boyunca kaydedilen CRP değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla 1.gün $p=0,602$ 2. gün $p=1,00$ 3. gün $p=0,114$) (Tablo 7).

Tablo 8. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II

Vücut Isısı (°C)		Solunum Hızı		Venöz HCO₃		Serum K (mEq/L)	
≤29,9	4	≤5	4	≥52	4	≥7	4
30-31,9	3	6-9	2	41-51,9	3	6-6,9	3
32-33,9	2	10-11	1	32-40,9	1	5,5-5,9	1
34-35,9	1	12-24	0	22-31,9	0	3,5-5,4	0
36-38,4	0	25-34	1	18-21,9	2	3-3,4	1
38,5-38,9	1	35-49	3	15-17,9	3	2,5-2,9	2
39-40,9	2	≥50	4	<15	4	<2,5	4
≥41	3						
Hematokrit		Yaş		OAB		Serum Kreatin (ABY-)	
<20	4	≤44	0	≤49	4	mg/dL	
20-29,9	2	45-54	2	50-69	2	<0,6	2
30-45,9	0	55-64	3	70-109	0	0,6-1,4	0
46-49,9	1	65-74	5	110-129	2	1,5-1,9	2
50-59,9	2	≥75	6	130-159	3	2-3,4	3
>60	4			≥160	4	≥3,5	4
FiO₂<0,5 A-a		FiO₂>0,5 PaO₂		Lökosit		Serum Kreatin (ABY+)	
<200	0	<55	4	<1	4	mg/dL	
200-349	2	55-60	3	1-2,9	2	<0,6	4
350-499	3	61-70	1	3-14,9	0	0,6-1,4	0
≥500	4	>70	0	15-19,9	1	1,5-1,9	4
				20-39,9	2	2-3,4	6
				≥40	4	≥3,5	8
Kalp Hızı		Serum Na		pH		GKS	
≤39	4	≥180	4	≥7,7	4	15 0 8 7	
40-54	3	160-179	3	7,6-7,69	3	14 1 7 8	
55-69	2	155-159	2	7,5-7,59	1	13 2 6 9	
70-109	0	150-154	1	7,33-7,49	0	12 3 5 10	
110-139	2	130-149	0	7,25-7,32	2	11 4 4 11	
140-179	3	120-129	2	7,15-7,24	3	10 5 3 12	
≥180	4	111-119	3	<7,15	4	9 6	
		≤110	4				

Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2' nin APACHE II ve SOFA Skorları

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort±SD	Ort±SD	
APACHE II	19,4 ± 7,97	17,5 ± 6,78	0,569
SOFA 1. Gün	9,05 ± 2,21	7,25 ± 2,67	0,018*
SOFA 2. Gün	11,3 ± 2,15	9,45 ± 2,24	0,015*
SOFA 3. Gün	11,6 ± 2,06	9,80 ± 2,28	0,020*

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile $p<0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

İki grubun septik şok tanısı aldığındaki "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skorları (tablo 8) ve üç gün boyunca ölçülen "Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)" skorları her gün için ayrı ayrı kaydedildi. İki grup arasında APACHE II skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,569$). Üç gün boyunca ölçülen SOFA skorları iki grup arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Grup 1 de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (1.gün $p=0,018$ 2.gün $p=0,015$ 3.gün $p=0,020$) (Tablo 9).

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2' nin Böbrek Fonksiyon Testleri

	Grup 1 (n=20) (Ort±SD)	Grup 2 (n=20) (Ort±SD)	P
BUN 1.Gün	53.9 ± 25,8	41.8 ± 19,1	0,148
BUN 2.Gün	53.2 ± 18,4	39.5 ± 17,9	0,030*
BUN 3.Gün	56.9 ± 22,7	39.1 ± 18,6	0,009*
URE 1. Gün	116 ± 55,2	89.7 ± 41,0	0,152
URE 2. Gün	114 ± 39,2	85.1 ± 38,4	0,027*
URE 3. Gün	122 ± 48,4	84.9 ± 39,1	0,012*
Kreatinin 1. Gün	1,78 ± 1,44	1,53 ± 1,41	0,989
Kreatinin 2. Gün	1,53 ± 0,84	1,23 ± 0,498	0,409
Kreatinin 3. Gün	1,52 ± 0,88	1,16 ± 0,458	0,172

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile $p < 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubunun üç gün boyunca "Blood Urea Nitrogen (BUN)", URE ve Kreatinin değerleri her gün için ayrı ayrı kaydedildi (Tablo 10). Grupların üç gün boyunca değerlendirilen BUN değerleri hergün ayrı ayrı karşılaştırıldığında, ilk gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$) , ikinci ve üçüncü günlerde BUN değerleri Grup 1 de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 2. gün $p = 0,03$ ve 3. gün $p = 0,009$). Grupların üç gün boyunca değerlendirilen URE değerleri hergün ayrı ayrı karşılaştırıldığında, ilk gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$) , ikinci ve üçüncü günlerde URE değerleri Grup 1 de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 2. gün $p = 0,027$ ve 3. gün $p = 0,012$). Grupların üç gün boyunca değerlendirilen Kreatinin değerleri hergün ayrı ayrı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11. Grup 1 ve Grup 2' nin Prokalsitonin Değerleri

	Grup 1 (n=20) Ort±SD	Grup 2 (n=20) Ort±SD	P
Prokalsitonin	14,9 ± 29,4	19,8 ± 33,6	0,766

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

Her iki hasta grubunun ölçülen prokalsitonin değerleri karşılaştırılmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12. Grup 1 ve Grup 2' nin Beyaz Küre (BK), Nötrofil, Lenfosit ve Platelet Değerleri

	Grup 1 (n=20) (Ort±SD)	Grup 2 (n=20) (Ort±SD)	P
BK 1.Gün	21 ± 10,5	15,8 ± 9,7	0,101
BK 2.Gün	20,5 ± 12	14,9 ± 9,7	0,113
BK 3. Gün	16,8 ± 6	13,1 ± 7,7	0,072
Nötrofil 1.Gün	19,4 ± 10,5	13,6 ± 9,2	0,04*
Nötrofil 2.Gün	19 ± 11,8	12,9 ± 9,1	0,068
Nötrofil 3.Gün	15,2 ± 5,7	11,2 ± 7,2	0,03*
Lenfosit 1.Gün	0,94 ± 0,7	1,2 ± 0,7	0,133
Lenfosit 2.Gün	0,86 ± 0,6	1,06 ± 0,5	0,168
Lenfosit 3.Gün	0,92 ± 0,7	1,1 ± 0,6	0,164
Platelet 1.Gün	202,8 ± 124	215,1 ± 121,9	0,787
Platelet 2.Gün	159,6 ± 120,8	191,05 ± 117,02	0,250
Platelet 3.Gün	160,5 ± 120,9	181,9 ± 113,4	0,525

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum, **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile $p<0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubundan üç gün boyunca alınan hemogram tahlilinden Beyaz Küre, Nötrofil, Lenfosit ve Platelet değerleri hergün için ayrı ayrı kaydedilip gruplar

arası karşılaştırıldığında, BK, Lenfosit, Platelet ve 2. gün Nötrofil değerleri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). 1. gün ve 3. günlerdeki Nötrofil değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla 1. gün $p=0,04$ ve 3. gün $p=0,03$). Grup 1 de 1. gün ve 3. günlerdeki Nötrofil değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 13. Grup 1 ve Grup 2' nin Kardiyak Output (CO) Değerleri

	Grup 1 (n=20) (Ort±SD)	Grup 2 (n=20) (Ort±SD)	P
CO 1.Gün_1	3,51 ± 0,537	4,44 ± 1,04	0,01*
CO 1.Gün_2	3,61 ± 1,02	4,41 ± 1,31	0,03*
CO 1.Gün_3	3,62 ± 0,777	4,42 ± 1,42	0,063
CO 1.Gün_4	3,52 ± 0,868	4,14 ± 1,06	0,080
CO 2.Gün_1	3,61 ± 1,08	4,31 ± 0,850	0,018*
CO 2.Gün_2	3,58 ± 0,953	4,71 ± 1,71	0,004*
CO 2.Gün_3	3,69 ± 1,26	4,45 ± 1,81	0,078
CO 2.Gün_4	3,83 ± 1,32	4,29 ± 0,768	0,139
CO 3.Gün_1	4,32 ± 1,22	4,38 ± 0,860	0,645
CO 3.Gün_2	4,31 ± 1,24	4,33 ± 1,07	0,914
CO 3.Gün_3	4,16 ± 1,35	4,22 ± 1,03	0,684
CO 3.Gün_4	4,32 ± 1,23	4,72 ± 0,911	0,158

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile $p<0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubunun günde 4 defa olmak üzere (6, 12, 18 ve 24. saatlerde) 3 gün boyunca kaydedilen kardiyak output (CO) değerleri karşılaştırıldığında, 1. gün ve 2. günlerin 6. ve 12. saatlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,018$ ve $p=0,004$). Grup 2 de 1. ve 2. günlerin 6. ve 12. saatlerinde CO değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Diğer saatlerde kaydedilen CO değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2' nin Dakika Kalp Atım Hız (KAH) Değerleri

	Grup 1 (n=20) (Ort±SD)	Grup 2 (n=20) (Ort±SD)	P
KAH 1.Gün_1	84,6 ± 27,5	99,4 ± 17,2	0,053
KAH 1.Gün_2	86,5 ± 27,4	101 ± 20,5	0,104
KAH 1.Gün_3	84,2 ± 25,8	98,3 ± 19,9	0,080
KAH 1.Gün_4	82,5 ± 26,0	95,2 ± 20,4	0,069
KAH 2.Gün_1	90,0 ± 31,3	95,7 ± 18,0	0,524
KAH 2.Gün_2	88,0 ± 29,1	91,2 ± 16,4	0,525
KAH 2.Gün_3	84,5 ± 25,6	91,0 ± 18,7	0,198
KAH 2.Gün_4	85,0 ± 29,3	94,5 ± 21,6	0,133
KAH 3.Gün_1	77,8 ± 25,1	93,3 ± 20,9	0,012*
KAH 3.Gün_2	77,0 ± 20,8	93,8 ± 21,5	0,009*
KAH 3.Gün_3	74,2 ± 18,3	93,6 ± 22,2	0,002*
KAH 3.Gün_4	80,1 ± 22,2	92,8 ± 17,7	0,020*

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, max-min: maksimum-minimum

(* =Mann-Whitney U testi ile $p < 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubunun günde 4 defa olmak üzere (6, 12, 18 ve 24. saatlerde) 3 gün boyunca kaydedilen dakika kalp atım hızları (KAH) değerleri karşılaştırıldığında, 3. günde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p < 0,05$). Grup 2 de 3. günde KAH değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. 1. ve 2. günlerde KAH açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2' nin Ortala Arteryal Basınç (OAB) Değerleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort±SD	Ort±SD	
OAB 1.Gün_1	55,7 ± 7,14	72,8 ± 9,4	<0,001*
OAB 1.Gün_2	56,9 ± 7,33	77,0 ± 9,62	<0,001*
OAB 1.Gün_3	54,0 ± 5,57	76,8 ± 12,2	<0,001*
OAB 1.Gün_4	54,5 ± 5,53	79,6 ± 10,4	<0,001*
OAB 2.Gün_1	53,8 ± 5,42	79,5 ± 13,0	<0,001*
OAB 2.Gün_2	56,3 ± 6,59	74,5 ± 8,29	<0,001*
OAB 2.Gün_3	56,2 ± 7,0	75,8 ± 8,94	<0,001*
OAB 2.Gün_4	56,4 ± 9,4	76,7 ± 13,7	<0,001*
OAB 3.Gün_1	58,8 ± 6,27	75,6 ± 14,6	<0,001*
OAB 3.Gün_2	57,3 ± 6,78	73,4 ± 10,7	<0,001*
OAB 3.Gün_3	56,1 ± 7,79	74,3 ± 7,8	<0,001*
OAB 3.Gün_4	56,0 ± 6,74	73,0 ± 8,25	<0,001*

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum, **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile $p<0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubunun günde 4 defa olmak üzere (6, 12, 18 ve 24. saatlerde) 3 gün boyunca kaydedilen ortalama arteryal basınç (OAB) ölçümleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,05$). Grup 2 de 1. 2. ve 3. günlerdeki ortalama arteryal basınç (OAB) değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Tablo 15).

Tablo 16. Grup 1 ve Grup 2' nin Ortalama Santral Venöz Basınç (SVB) Değerleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort±SD	Ort±SD	
SVB 1.Gün_1	6,95 ± 2,54	7,65 ± 2,6	0,347
SVB 1.Gün_2	7,7 ± 2,79	8,0 ± 2,55	0,902
SVB 1.Gün_3	7,0 ± 1,97	7,50 ± 2,28	0,397
SVB 1.Gün_4	7,8 ± 2,12	7,7 ± 2,15	0,978
SVB 2.Gün_1	7,95 ± 2,01	8,2 ± 1,91	0,651
SVB 2.Gün_2	7,9 ± 1,92	7,6 ± 2,3	0,763
SVB 2.Gün_3	7,95 ± 1,79	8,6 ± 1,98	0,442
SVB 2.Gün_4	8,6 ± 2,19	8,45 ± 2,63	0,774
SVB 3.Gün_1	9,1 ± 1,8	8,95 ± 2,76	1,00
SVB 3.Gün_2	8,85 ± 2,08	8,85 ± 2,72	0,935
SVB 3.Gün_3	8,8 ± 2,12	8,8 ± 2,04	0,978
SVB 3.Gün_4	9,15 ± 1,76	9,0 ± 1,97	0,610

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, max-min: maksimum-minimum n: Hasta sayısı

Her iki hasta grubunun günde 4 defa olmak üzere (6, 12, 18 ve 24. saatlerde) 3 gün boyunca kaydedilen santral venöz basınç (SVB) ölçümleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 17. Grup 1 ve Grup 2' nin Strok Volüm Varyasyon (SVV) Değerleri

	Grup 1 (n=20) (Ort±SD)	Grup 2 (n=20) (Ort±SD)	P
SVV 1.Gün_1	25,0 ± 12,2	29,1 ± 10,7	0,350
SVV 1.Gün_2	22,6 ± 13,0	27,2 ± 9,78	0,310
SVV 1.Gün_3	21,6 ± 12,5	27,9 ± 10,2	0,110
SVV 1.Gün_4	24,1 ± 12,9	25,0 ± 11,2	0,935
SVV 2.Gün_1	24,1 ± 13,1	23,7 ± 11,7	0,725
SVV 2.Gün_2	24,3 ± 10,5	25,1 ± 10,4	0,755
SVV 2.Gün_3	24,1 ± 12,8	23,8 ± 12,1	0,935
SVV 2.Gün_4	19,5 ± 9,39	25,8 ± 13,9	0,126
SVV 3.Gün_1	21,3 ± 9,93	25,4 ± 10,8	0,261
SVV 3.Gün_2	19,4 ± 8,73	25,1 ± 12,0	0,093
SVV 3.Gün_3	19,7 ± 9,08	23,2 ± 12,1	0,357
SVV 3.Gün_4	21,5 ± 12,0	20,3 ± 10,0	0,839

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum, **n:** Hasta sayısı

Her iki hasta grubunun günde 4 defa olmak üzere (6, 12, 18 ve 24. saatlerde) 3 gün boyunca kaydedilen Strok Volüm Varyasyon (SVV) ölçümleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 18. Grup 1 ve Grup 2' nin Pulse Pressure Variation (PPV) Değerleri

	Grup 1 (n=20) Ort±SD	Grup 2 (n=20) Ort±SD	P
PPV 1.Gün_1	27,0 ± 19,5	32,0 ± 15,3	0,208
PPV 1.Gün_2	20,9 ± 16,7	27,0 ± 12,4	0,136
PPV 1.Gün_3	20,4 ± 15,1	23,9 ± 13,7	0,424
PPV 1.Gün_4	27,6 ± 20,7	26,7 ± 13,8	0,818
PPV 2.Gün_1	23,1 ± 16,7	25,9 ± 16,8	0,516
PPV 2.Gün_2	28,3 ± 17,3	26,8 ± 17,1	0,725
PPV 2.Gün_3	22,3 ± 16,7	23,9 ± 15,8	0,645
PPV 2.Gün_4	20,5 ± 18,8	26,3 ± 17,2	0,297
PPV 3.Gün_1	17,8 ± 15,8	28,4 ± 16,3	0,013*
PPV 3.Gün_2	17,9 ± 12,4	26,4 ± 15,4	0,088
PPV 3.Gün_3	17,9 ± 15,1	25,6 ± 15,0	0,066
PPV 3.Gün_4	20,9 ± 14,3	21,1 ± 15,2	1,000

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, **max-min:** maksimum-minimum, **n:** Hasta sayısı

(* =Mann-Whitney U testi ile $p < 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilenler)

Her iki hasta grubunun günde 4 defa olmak üzere (6, 12, 18 ve 24. saatlerde) 3 gün boyunca kaydedilen Pulse Pressure Variation (PPV) ölçümleri karşılaştırıldığında, 3. gün ilk ölçümde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,013$). Grup 2 de 3. gün ilk ölçümde PPV değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. 3. gündeki diğer ölçümlerde ve diğer günlerdeki tüm ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2' nin Hemodiyafiltrasyon (HDF) İhtiyacı

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		P
	n	%	n	%	
HDF (+)	4	% 20	6	% 30	0,716
HDF (-)	16	% 80	14	% 70	

HDF(+): Hemodiyafiltrasyon alan hastalar, HDF(-): Hemodiyafiltrasyon almayan hastalar,
n:hasta sayısı

Her iki grup takip edildikleri üç gün boyunca hemodiyafiltrasyon (HDF) ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 20. Grup 1 ve Grup 2' nin 28 Günlük Mortalite oranları(%)

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		P
	n	%	n	%	
Mortalite Oranları	15	% 75	9	% 45	0,053

n: Hasta sayısı

Çalışmamıza dahil edilen ve üç gün takip edilen hastalar 28 günün sonunda mortalite açısından iki grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,053) (Tablo 20).

5. TARTIŞMA

Sepsis insidansı dünya genelinde her yıl artmakta olup, 2017'de tahmini 48,9 milyon sepsis vakası olduğu ve yine aynı yıl içerisinde tüm küresel ölümlerin % 19,7'sine karşılık gelen yaklaşık 11 milyon ölüm bildirilmiştir (2). Diğer yandan, dünyada sepsis mortalitesinin 2000 ile 2012 yılları arasında istikrarlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (4). Septik şoklu hastalarda mortalite oranı ise tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen % 50'nin üzerinde seyretmektedir (82). Yapılan çalışmanın kabul ettiği popülasyona göre değişmekle birlikte sepsis/ağır sepsis mortalite oranlarının çeşitli yayınlarda % 20-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Annane ve ark.'ın septik şoklu hastaların epidemiyolojisini inceleyen çalışmalarında 1993 yılında mortalite % 62 iken, 2000 yılında % 56 olarak saptanmıştır (83). Bu iyileşmenin bir kısmı, hemodinamik hedeflere ulaşmak için intravenöz sıvı bolusları ve vazopresörlerle erken resüsitasyonu vurgulayan sepsis protokollerinin uygulanmasına bağlanırken, diğer yandan hasta takibinde kullanılan invaziv hemodinamik monitörizasyon yöntemlerinin tedavi sürecinde yer almasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Brezilya' nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada, ağır sepsis ve septik şokta ortalama mortalite oranı % 64 olarak verilmiştir (84). Fransa'da 1993 ve 2010 yıllarında yapılan çalışmalarda, ağır sepsisli ve septik şoklu hastalarda mortalite oranı % 54-56 olarak saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hipotansif seyreden septik şok hastalarında mortalite oranı % 75 bulunurken, normotansif seyreden septik şok hastalarında mortalite oranı % 45 olarak bulundu.

M.W. Wichman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yoğun bakım ünitelerine yatan, 2709 tanesi erkek ve 1509 tanesi kadından oluşan toplam 4218 hastayı değerlendirdiklerinde, kadın hastaların % 7,6'sında erkek hastaların % 10,4'ünde sepsis/septik şok gelişmiş olup, bu hastalarda kadınlarda % 65,5, erkeklerde % 64,9 oranında mortalite saptamışlar. Sonuç olarak sepsis ve septik şokta mortaliteyle cinsiyet arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlar (86). Bizim

çalışmamızda da iki grup arasında cinsiyet arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olup literatürlerle uyumlu bulgular saptadık.

Santral venöz basınç monitörizasyonu yoğun bakım hastalarının ve özellikle sepsis hastalarının takibinde oldukça sık kullandığımız monitörizasyon yöntemlerindedir. Santral venöz basınç tek başına değil, diğer klinik ve hemodinamik parametrelerle birlikte dinamik bir şekilde değerlendirildiğinde güvenli bir monitörizasyon sağlamaktadır. Çalışmamızda da her iki grup hastalarda SVB değerleri takip edildi ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı (Sİ-ABH) tıbbi, cerrahi ve yoğun bakım ortamlarında önemli bir konudur. Bu nedenle, artan mortalite oranı, hastanede kalış süresi ve maliyet için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut böbrek hasarı, özellikle sepsisin neden olduğu veya ilişkili olduğu durumlarda, kronik böbrek hastalığına ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski taşır. Sİ-ABH, böbrek ve sistemik inflamasyonun klasik akut tübüler nekroz kavramını aşarak önemli bir rol oynadığı uygun bir patofizyolojiyi kapsar. Henüz spesifik bir tedavi tanımlanmamıştır ve renal replasman tedavisi (RRT) en ağır vakalarda köşe taşı destekleyici tedavi olmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda her iki grup renal replasman ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kan laktat konsantrasyonları kritik hastalarda değişmiş doku perfüzyonunun bir belirteci olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fizyolojik koşullarda, kas, bağırsak, kırmızı kan hücreleri, beyin ve cilt dahil olmak üzere çeşitli organlardan günlük yaklaşık 1500 mmol laktat üretilmektedir (87). Laktat karaciğer (yaklaşık % 60), böbrekler (yaklaşık % 30) ve diğer organlar tarafından metabolize edilir (87). Normal kan laktat konsantrasyonu yaklaşık 1 mEq/l'dir (88). Laktat konsantrasyonlarında >1,5 mEq/L'ye kadar küçük artışlar bile daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir (88). Gattinoni ve arkadaşlarının 2019 yılında 1741 hastanın laktat düzeylerine baktığı bir çalışmada hiperlakteteminin sepsisin şiddeti ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlar (89). Biz de çalışmamızda daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak hipotansif grupta 2. ve 3. günde laktat

seviyelerinin yükseldiğini ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu gözlemledik.

Francois ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sepsis hastalarında trombositopeninin hemofagositoz gelişmesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Yoğun bakıma sepsisle yatan toplam 59 hastaya kemik iliği biyopsisi yapmışlar ve kontrol grubuyla kıyasladıklarında bu hastalarda M-CSF(macrophage-colony stimulating) değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiş ve sepsis hastalarında meydana gelen trombositopenin bununla ilişkisi olduğu düşünülmüştür (90). Aydemir ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif olarak 5 yıllık bir izlem sonrasında 214 sepsis hastasının 151'inde yoğun bakım yatış süresi içerisinde trombositopenin geliştiği rapor edilmiştir. Hastaların ilk 5 günlük takiplerinde ortaya çıkan trombositopeni ile mortalite arasında ilişki bulunduğu belirtilmektedir (91). Aynı şekilde Vanderschueren ve arkadaşlarının yoğun bakımda sepsisle yatan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; trombositopeni, APACHE-II skoru ile mortalite arasındaki ilişki a trombosit sayısı 150000 ve altında olan hastaların ve trombosit sayısı % 50 den fazla düşüş izlenen hastaların daha mortal seyrettiği tespit edilmiştir. Trombosit sayısının sepsis hastalarının mortalitesini değerlendirmede bağımsız bir faktör olduğu ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu ifade edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise mortalite oranının yüksek olduğu Grup 1 de trombosit sayılarının üç günlük takipleri süresince daha fazla düşmesine rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durumu hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirdik.

Povoa P. ve çalışma arkadaşlarının yaptığı ve YBÜ'de yatan 204 sepsis hastasında sepsis CRP ilişkisi incelendiği prospektif çalışmada, ortalama CRP değeri 148 mg/dL olarak bulunarak sepsis hastalarında CRP değerinin arttığını belirtmektedir. Hastaları SIRS kriterleri olmadan sadece enfeksiyonu olan, SIRS ve sepsis olarak ayırdıklarında, 50 ve üzerinde CRP değerine sahip olan hastaların sepsis grubunda olduğunu belirtmektedir (93). Yentis ve çalışma arkadaşlarının yaptığı, sepsis ve septik şokla yoğun bakımda izlenen 32 hastalık prospektif bir

çalışmada, 24 saat içerisinde CRP değerinde % 25'lik bir azalmanın düzelen enfeksiyon tablosuna işaret ettiği belirtilmektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre CRP'nin sepsis takibinde kullanılabilecek bir belirteç olduğu bildirilmektedir (94). Castelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu, prokalsitonin, CRP ve SOFA skoruyla mortalite arasında bir ilişkinin araştırıldığı 111 hastalık prospektif bir çalışmada, CRP artışı mortaliteyle direkt ilişkili olarak bulunmuş ve CRP değeri 128 ve üzerinde seyreden hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmektedir (95). Kapa ve arkadaşları tarafından yapılan ve bakteriel sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan 30 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada, CRP düzeyinin bakteriyel sepsiste artış gösterdiği ve artışın klinikte kötüleşme ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (96). Susanna M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakıma yatış anında ölçülen CRP değerinin organ yetmezliği ve mortaliteyle ilişkili olduğu, ve yüksek CRP değerine sahip hastalarda prognoz daha kötü olduğu, seri CRP ölçümleriyle yükselen CRP değerleri tespit edilen hastalarda daha agresif yaklaşımla orataya çıkabilecek komplikasyonların önlenebileceği bildirilmektedir (97). Bizim çalışmamızda da prognozu kötü seyreden ve mortalite oranı yüksek bulunan her iki gruptaki septik şok hastalarında, CRP değerleri yüksek bulundu ve bu literatürle uyumluydu.

Somme ve ark. 75 yaş ve üzeri hastalarda yoğun bakım ünitesine giriş APACHE II skorunun tüm yaş gruplarına oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuştur. Ancak yaş ile ilgili noktalar dışlandığında önceki sağlık durumu ve fizyolojik altyapı özelliklerinin APACHE II skorunu etkilediğini göstermişler. Ayrıca sağkalan ve ölen hastalar arasında yaş, cinsiyet ve önceki sağlık durumu gibi etkenler açısından anlamlı fark olmadığını ama APACHE II skorunun ölen hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişler (98). Chelluri ve ark. çalışmalarında \geq 85 yaşta APACHE II skorunun mortalitenin en önemli belirleyicisi olduğunu göstermiştir (99). Park ve ark. sepsis/septik şok ilişkili mortalite üzerinde APACHE II skoru, SOFA skoru ve metabolik bozuklukların önemli değişkenler olduğunu göstermişler (100). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde yoğun bakım ünitesine girişte SOFA skoru daha yüksek olan Grup 1 deki hipotansif septik

hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak, APACHE II skorlarının ise her iki gruptaki septik hastalarda yüksek olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Septik şok tanısı alan tüm hastaların, ortalama kan basıncı (OAB), idrar çıkışı, kalp atış hızı, solunum hızı, cilt rengi, sıcaklığı, nabız oksimetresi ve zihinsel durumu klinik olarak iyileşmesi izlenmelidir. Bunlar arasında OAB ≥ 65 mmHg (OAB = $[(2 \times \text{diyastolik}) + \text{sistolik}]/3$) ve idrar çıkışının saatte $\geq 0,5$ mL/kg olması klinik uygulamada kullanılan yaygın hedeflerdir (75). Pierre Asfar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada septik şok tanısı alan 776 hastaya OAB 65 ila 70 mmHg (düşük hedef OAB) ve 80 ila 85 mmHg (yüksek hedef OAB) hedef OAB' ye göre resüsitasyon yapılmış. Daha sonra hastaları 28 günlük ve 90 günlük mortalite açısından karşılaştırdıklarında daha yüksek bir OAB' yi hedeflemenin mortalite yararı olmadığını bildirmişler (101). Yine aynı çalışmada OAB değeri daha yüksek olan hastalar, daha yüksek bir atriyal fibrilasyon insidansına sahip bulunmuş (yüzde 7'ye karşı yüzde 3), ve bu da OAB > 80 mmHg'yi hedeflemenin potansiyel olarak zararlı olduğunu düşündürmüştür.

Lamontagne ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir pilot randomize çalışmada, 75 yaş ve üstü hastalar arasında daha yüksek bir OAB hedefinin (75 ila 80 mmHg), daha düşük bir OAB hedefine (60 ila 65 mmHg) kıyasla artan hastane mortalitesiyle ilişkili olduğunu saptamışlar (% 60'a karşı % 13 $p=0.03$) (102).

Aynı grup daha sonra, 65 yaşın üzerinde olan ve yüzde 80'i sepsis olan övolemik 2600 vazodilatatör şoklu hastayı içeren kör olmayan randomize bir çalışmada 60 ila 65 mmHg'lik bir OAB değerini hedeflemek için vazopresörlerin kullanıldığı hastalar ("müsaade edilebilir hipotansiyon"; medyan ortalama OAB 66,7 mmHg) ile "olağan bakım" alan hastalarla (tedavi eden hekimin takdirine göre OAB; medyan OAB 72,6 mmHg) karşılaştırmışlar. Sıvı dengesi, kortikosteroid kullanım oranları (kabaca üçte biri) ve idrar çıkışı gruplar arasında benzer bulunmuştur. 90 günlük mortalite farklı olmamasına rağmen, müsaade edilen hipotansiyon tedavi stratejisini desteklenmiştir (yüzde 41'e karşı 44) ve müsaadeli hipotansiyon

grubundaki hastalar daha kısa süre için daha düşük dozlarda vazopresör almıştır (103).

Biz de septik şok hastalarında OAB ölçümlerinin >65 mmHg olan hastalar ile OAB ölçümlerinin <65 mmHg olan hastaların mortalite oranlarını belirleyerek optimal OAB değerini belirlemek amacıyla bu çalışmayı planladık. Çalışmamıza sepsis kılavuzu (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016) tarafından belirlenmiş olan kriterlere göre sepsis/septik şok tanısı almış toplam 40 hasta dâhil edildi. Hastaların takipleri sırasında OAB <65 mmHg olan hastalar ($n=20$) ile OAB >65 mmHg olan hastalar ($n=20$) iki gruba ayrılarak 28 günlük mortalite açısından karşılaştırdık. Çalışmamızda iki grup arasında 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak fark saptanmamış olup literatürlerle uyumlu bulgular saptadık.

Bunların dışında yapılan iki meta-analizde, altı saatten fazla vazopressör kullanımı ile daha yüksek bir OAB hedeflendiği hastalarda mortalitede artış olduğu bildirilmiş ve supraventriküler kardiyak aritmi riski daha yüksek olarak bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda iki grup arasında dakika kalp atım hızları karşılaştırıldığında birinci ve ikinci günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken üçüncü günde OAB >65 mmHg olan grupta kalp atım hızları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Günümüzde, sepsis ve septik şok hastalarının takiplerinde çoğu klinisyen, büyük randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak ≥ 65 mmHg'lik bir MAP hedeflemektedir. Ancak, OAB için ideal hedef bilinmemektedir. Ayrıca, elde edilen veriler, daha yüksek OAB değerlerinin (örneğin ≥ 70 mmHg) zararlı olabileceğini, daha düşük OAB değerlerinin (örneğin 60 ila 65 mmHg) hedeflenmesinin uygun olabileceğini göstermektedir (75).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışmada OAB < 65 mmHg olan septik hastalarla, OAB > 65 mmHg olan septik hastalar 28 günlük mortalite açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Burada hipotansif septik şoktaki hastalarda OAB değerlerini 65 mmHg üzerine çıkartılması için verilen yüksek volümlerde sıvı ve yüksek dozlarda vasopresör ajanların, akciğer ödemi ve periferik ödem nedeniyle mikrosirkülasyonun bozulmasına yol açarak organ yetmezliklerine ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır.

Yine çalışmamızda iki grup arasında dakika kalp atım hızları karşılaştırıldığında OAB > 65 mmHg olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunması yüksek dozda verilen inotrop ajanlara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Yüksek dakika kalp atım hızları disritmilere ve hemodinaminin bozulmasına neden olabilir.

Çalışmamızda iki grup arasında ardışık üç gün boyunca ölçülen kan laktat düzeyleri karşılaştırıldığında, OAB < 65 mmHg olan grupta 2. ve 3. Günlerde istatistiksel olarak daha yüksek bulunması, hiperlaktateminin sepsisin şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Hipotansif septik hastalarda OAB için belirli bir sayısal hedefi hedeflemek yerine, belirli bir aralıktaki (örneğin, 60 ila 70 mmHg) hedefleri bireyselleştirmek daha makul bir amaç olabilir. Sonuç olarak, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak olan klinik çalışmalarla, sepsisten kaynaklanan hipotansiyonu olan hastalarda hedef OAB için optimal bir aralığın belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman C S, Seymour C W et.al . The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395:200.
3. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, vd. Avustralya ve Yeni Zelanda'da ağır sepsis ve septik şoka bağlı ölüm oranı, 2000-2012. *JAMA* . 2014; 311 (13): 1308-1316.
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Hastanede tedavi edilen sepsisin küresel insidansı ve mortalitesinin değerlendirilmesi. Güncel tahminler ve sınırlamalar. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193 : 259–272. doi: 10.1164 / rccm.201504-0781OC.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6): 1644–55.
8. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making Michael D. Font, MDa , Braghadheeswar Thyagarajan, MDb , Ashish K. Khanna, MD, FCCP, FCCMb,
9. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 2017;317(3):290–300

10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
11. Departments of Medicine and Anesthesia, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143-0624, USA
12. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, et al. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence* 2014 ; 5 : 12 - 9
13. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. French ICU Group for Severe Sepsis. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995 ; 274 : 968 - 74 . doi:10.1001/ jama.1995.03530120060042 . pmid:7674528 .
14. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
15. O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 345 - 50 . doi:10.1097/01.CCM.0000254340.91644.B2 . pmid:17205003
16. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis Benjamin G. Chousterman^{1,2} & Filip K. Swirski³ & Georg F. Weber⁴ Verlag Berlin Heidelberg 2017
17. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-837.
18. Remi Neviere, MD Scott Manaker, MD, PhD, Daniel J Sexton, MD Geraldine Finlay, MD Pathophysiology of sepsis Literature review current through: Sep 2020.
19. Kawai T, Akira S (2011) Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 34(5):637–650. doi:10.1016/j.immuni.2011.05.006

20. Gao H, Leaver SK, Burke-Gaffney A, Finney SJ (2008) Severe sepsis and Toll-like receptors. *Semin Immunopathol* 30(1):29–40. doi:10.1007/s00281-007-0101-4
21. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001;410(6832):1103-1107.
22. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, et al. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46:97.
23. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101:3765.
24. Pugin J. Recognition of bacteria and bacterial products by host immune cells in sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Vincent JL (Ed), Springer-Verlag, Berlin 1996. p.11.
25. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, et al. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med* 2002; 30:276.
26. Marshall JC, Watson RW. Apoptosis in the resolution of systemic inflammation. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Vincent JL (Ed), Springer-Verlag, Berlin 1997. p.100.
27. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36(6):1701–6.
28. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003; 362:1799.
29. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122.
30. Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999; 20:715.

31. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98.
32. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock* 2013
33. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001.
34. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017.
35. Woznica EA, Ingot M, Woznica RK, et al. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 2018
36. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:444.
37. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 2018.
38. Sun Z, Ye H, Shen X, et al. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R70.
39. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39:1535.
40. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 331:1338.
41. Lacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37:S331.

42. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013.
43. Gaykema RP, Dijkstra I, Tilders FJ. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 1995; 136:4717.
44. Fleshner M, Goehler LE, Schwartz BA, et al. Thermogenic and corticosterone responses to intravenous cytokines (IL-1 β and TNF- α) are attenuated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol* 1998; 86:134.
45. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405:458.
46. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med* 2004.
47. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998.
48. Brierre S, Kumari R, Deboisblanc BP. The endocrine system during sepsis. *Am J Med Sci* 2004.
49. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003.
50. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003.
51. Remi Neviere, MD Polly E Parsons, MD Geraldine Finlay, MD Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis Sep 2020.
52. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, et al. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2018; 33:116.
53. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251

54. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med* 2019; 171:547
55. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes--United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:342
56. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629
57. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117
58. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, et al. Association Between State-Mandated Protocolized Sepsis Care and In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis. *JAMA* 2019; 322:240
59. Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:209
60. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62
61. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 2015; 313:1055
62. Sun A, Netzer G, Small DS, et al. Association Between Index Hospitalization and Hospital Readmission in Sepsis Survivors. *Crit Care Med* 2016; 44:478
63. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V, et al. Proportion and Cost of Unplanned 30-Day Readmissions After Sepsis Compared With Other Medical Conditions. *JAMA* 2017; 317:530
64. Boehme AK, Ranawat P, Luna J, et al. Risk of Acute Stroke After Hospitalization for Sepsis: A Case-Crossover Study. *Stroke* 2017; 48:574

65. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656
66. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148:57
67. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204
68. Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med* 2012; 40:2016
69. Bassetti M, Righi E, Ansal di F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839
70. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659
71. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344
72. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859
73. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202
74. PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017
75. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults
Apr 17, 2020
76. Mitchell M, Levy, Laura E, Evans & Andrew Rhodes, The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update *Intensive Care Medicine* 925–928(2018)

77. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304
78. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:514
79. Dere K, Orhan ME, Coşar A, et al. Noninvasive comparison of the effects of right and left thoracotomies on cardiac output. *Gulhane Medical Journal*. 2009;51(1):021-6.
80. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202
81. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862
82. Brun-Buisson, C., Meshaka, P., Pinton, P. & Vallet, B. EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 30, 580–588 (2004).
83. Annane, D, Aegerter, P., Jars-Guincestre, M. C. & Guidet, B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-R??a network. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 168, 165–172 (2003).
84. Rezende, E. et al. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 63, 457–464 (2008).
85. Brun-Buisson, C. et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Journal of the American Medical Association* 274, 968–974 (1995).
86. Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. *Jama*. 1988;260(12):1739-42.

87. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;**12**:315–21. doi: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
88. Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;**14**:R25. doi: 10.1186/cc8888.
89. Luciano Gattinoni, Francesco Vasques, Luigi Camporota, et al. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management, *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 1;200(5):582-589.
90. Francois, B., Trimoreau, F., Vignon, P., et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *The American journal of medicine*, 1997. 103(2): 114-120.
91. Aydemir, H., Piskin, N., Akduman, D., et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*, 2015.
92. Vanderschueren, S., De Weerd, A., Malbrain, M., et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical care medicine*, 2000. 28(6): 1871-1876.
93. Luzzani, Aldo MD; Polati, Enrico MD; Dorizzi, Romolo MD; et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis *Critical Care Medicine*: June 2003 - Volume 31 - Issue 6 - pp 1737-1741
94. S. M. Yentis, N. Soni and J. Sheldon 'C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit' *Intensive Care Medicine* Volume 21, Number 7 (1995), 602-605, DOI: 10.1007/BF01700168
95. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R 'Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis'. *Minerva Anestesiologica* [2006, 72(1- 2):69-80]

96. Kępa L, Oczko-Grzesik B. 'Usefulness of plasma C-reactive protein (CRP) estimation in patients with bacterial sepsis' *Przegl Epidemiol.* 2001;55 Suppl 3:63-7.
97. Suzana M. A. Lobo, Francisco R. M. Lobo, Daliana Peres Bota, et al. "CRP Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients" *Chest* 2003;123:2043-2049
98. Somme D, Maillet JM, Gisselbrecht M, Novara A, Ract C, Fagon JY. Critically ill old and the oldest-old patients in intensive care: short- and long-term outcomes. *Intensive Care Medicine.* 2003; 29(12): 2137-43.
99. Chelluri L, Pinsky MR, Grenvik AN. Outcome of intensive care of the "oldest-old" critically ill patients. *Critical Care Medicine.* 1992; 20(6): 757-61.
100. Park DW, Chun BC, Kim JM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *Journal of Korean Medical Science.* 2012; 27(11): 1308-14.
101. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583
102. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:542
103. Paul R Mouncey, Alvin Richards-Belle, Karen Thomas, et al. Reduced exposure to vasopressors through permissive hypotension to reduce mortality in critically ill people aged 65 and over: the 65 RCT 2021 Feb;25(14):1-90.
104. Hylands M, Moller MH, Asfar P, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017; 64:703

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

T.C. KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	
Hipotansif Septik hastalarda yoğun bakım ve hastane mortalitesinin belirlenmesi	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI
	KURUL ADRESİ
	TELEFON
	FAKS
	E-POSTA
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/04-13 Tarih: 25.02.2020
Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	