

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SEPSİS TEDAVİSİNDE IgM ve IgA ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ
POLİKLONAL İNTRAVENÖZ İMMUNOGLOBİN
UYGULAMASI**

Dr. Hakan YILMAZ

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Melek TULUNAY**

**ANKARA
2010**

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Melek Tulunay'a, istatistiksel analizlerdeki katkılarında dolay› Doğ. Dr. Atilla Halil Elhan ve Zeynep Bıyıkl›ya ve tüm Reanimasyon Ünitesi personeline teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan YILMAZ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Tanımlamalar	6
2.1.1. Enfeksiyon.....	6
2.1.2. Bakteriyemi.....	6
2.1.3. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)	7
2.1.4. Sepsis	7
2.1.5. Ciddi Sepsis	9
2.1.6. Septik Şok.....	9
2.1.7. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu (MODS)	9
2.2. Epidemiyoloji	10
2.3. Fizyopatoloji	10
2.4. İnflamasyonun Biyobelirteçleri	12
2.4.1. C-Reaktif Protein	12
2.4.2. Prokalsitonin	13
2.5. Skorum Sistemleri	13
2.5.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II)	13
2.5.2. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Skoru (MODS)	16
2.5.3. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA).....	16
2.6. IgM ve IgA Zenginleştirilmiş İntravenöz İmmunoglobulin (ivlgGMA)	18
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	19
3.1. Hastalar	19
3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	19
3.3. Veri toplanması ve hastaların çalışmaya alınması	19
3.4. Standart tedavi yöntemleri	22
3.5. IgM ve IgA zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi	23
3.6. Standart takip ve hemodinamik çalışma yöntemleri	23
3.7. Örneklerin analiz yöntemleri ve rutin laboratuvar parametreleri	23
3.8. İstatistiksel değerlendirme	24
4. BULGULAR	26

4.1. Hastaların başvuruındaki demografik ve medikal özellikleri	26
4.2. Hastaların çalışmanın birinci günündeki klinik özellikleri.....	29
4.3. Hastalara uygulanan standart tedaviler	35
4.4. Çalışmanın primer klinik sonuçları.....	37
4.4.1. Tüm nedenler ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite	37
4.4.2. Sepsis evreleri ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite.....	38
4.4.3. Kabul nedeni ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite.....	40
4.4.4. Antibiyoterapi uygunluğu ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite.....	43
4.5. Çalışmanın sekonder klinik sonuçları	46
4.5.1. Hastaların sağ kalımları.....	46
4.5.2. Hastalık şiddeti ve organ disfonksiyon skorlarının seyri	53
4.5.3. Tedavi, sepsis evreleri ve hastanede kalış süreleri	58
4.5.4. İnflamatuvar parametrelerin seyri	59
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	69
ÖZET.....	71
Sepsis Tedavisinde IgM ve IgA Zenginleştirilmiş Poliklonal İntravenöz İmmunoglobulin Uygulaması	71
SUMMARY.....	73
Administration of IgM and IgA Enriched Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in Sepsis Treatment	73
KAYNAKLAR.....	75

TABLO DİZİNİ

<i>Tablo 2.1. Sepsis Tanımı Konferansında Yapılan Tanı Kriterleri⁴</i>	8
<i>Tablo 2.2. APACHE II skorlama sistemi⁴⁵</i>	15
<i>Tablo 2.3. Marshall MOD skorlama sistemi⁴⁶</i>	16
<i>Tablo 2.4. SOFA Skorlama Sistemi⁴⁷</i>	17
<i>Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri</i>	26
<i>Tablo 4.2. Başvuruda hastaların medikal özellikleri</i>	28
<i>Tablo 4.3. Çalışmanın birinci günündeki sepsis evreleri ve kanıtlı infeksiyon kaynakları</i>	29
<i>Tablo 4.4. İnfeksiyonların klinik özellikleri ve antibiyotik uygunlukları</i>	30
<i>Tablo 4.5. İnfeksiyon ajanlarının sınıflandırılması</i>	32
<i>Tablo 4.6. Hastaların birinci gündeki kritik hastalık şiddeti, organ işlev bozukluğu skorları, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri</i>	34
<i>Tablo 4.7. Hastalara uygulanan standart tedaviler</i>	36
<i>Tablo 4.8. Tüm nedenli 28 günlük ve genel mortalite</i>	37
<i>Tablo 4.9. Septik şok ilişkili 28 günlük ve genel mortalite</i>	38
<i>Tablo 4.10. MODS ilişkili 28 günlük ve genel mortalite</i>	40
<i>Tablo 4.11. Medikal nedenli kabulde 28 günlük ve genel mortalite</i>	41
<i>Tablo 4.12. Cerrahi nedenli kabulde 28 günlük ve genel mortalite</i>	42
<i>Tablo 4.13. Uygun antibiyoterapide 28 günlük ve genel mortalite</i>	43
<i>Tablo 4.14. Yetersiz antibiyoterapide 28 günlük ve genel mortalite</i>	45
<i>Tablo 4.15. Hastaların beklenen yaşam süreleri</i>	47
<i>Tablo 4.16. Hastaların APACHE II skorlarının seyri</i>	53
<i>Tablo 4.17. Hastaların SOFA skorlarının seyri</i>	54
<i>Tablo 4.18. Hastaların MOD skorlarının seyri</i>	56
<i>Tablo 4.19. Uygun antibiyoterapide hastaların SOFA skorlarının seyri</i>	57
<i>Tablo 4.17. Yaşayan hastaların tedavi, sepsis evreleri ve hastanede kalış süreleri</i>	58
<i>Tablo 4.20. Hastaların prokalsitonin değerlerinin seyri</i>	59

ŞEKİL DİZİNİ

<i>Şekil 4.1. Tüm hastalarının Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....</i>	<i>48</i>
<i>Şekil 4.2. Septik şok bulunan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....</i>	<i>49</i>
<i>Şekil 4.3. MODS bulunan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....</i>	<i>50</i>
<i>Şekil 4.4. Medikal nedenli kabulde hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....</i>	<i>51</i>
<i>Şekil 4.5. Uygun antibiyoterapide hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....</i>	<i>52</i>
<i>Şekil 4.6. Hastaların APACHE II skorlarının seyri.....</i>	<i>54</i>
<i>Şekil 4.7. Hastaların SOFA skorlarının seyri.....</i>	<i>55</i>
<i>Şekil 4.8. Hastaların MOD skorlarının seyri.....</i>	<i>56</i>
<i>Şekil 4.9. Yaşayan hastaların prokalsitonin değerlerinin seyri.....</i>	<i>60</i>

1. GİRİŞ

İnfeksiyon, yoğun bakımlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda; sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği (Multiple Organ Failure: MOF) gelişimi söz konusu olabilir.

Sepsis; bakteri, virus, mantarlar gibi birçok mikroorganizmanın neden olduğu ciddi enfeksiyona karşı vücudun oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıttır. Günümüz tedavilerinde kullanılan güçlü antibiyotiklere rağmen, sepsise bağlı mortalite halen yüksektir. Sepsisin geç dönemlerinde, hastaların çeşitli organ fonksiyonlarında progresif azalma ve bunun sonucunda organ yetmezlikleri ile kendini gösteren çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS) gelişimi, mortalitenin daha da artmasına neden olmaktadır. Son yıllardaki bilgilere göre, septik şoka bağlı mortalite %37 ile %57 arasında değişmektedir.¹

Chicago'da 1991 yılında, Amerikan Göğüs Hastalıkları Topluluğu (American Collage of Chest Physicians: ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine: SCCM) tarafından yapılan uzlaşma toplantısında, sepsisin fizyopatolojisini daha iyi anlayabilmek ve tedavisinde belirgin gelişmeler sağlayabilmek için yapılandırılmış bir araştırma takvimi oluşturması kararlaştırılmış ve 1992 yılında tekrarlanan bu uzlaşma toplantısında, sepsis ve MODS'u da kapsamına alan geniş olaylar dizisinin, organizmanın hasar veren çeşitli olaylara karşı gösterdiği sistemik inflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak geliştiği kabul edilmiştir.^{2, 3} Organizmanın hasara karşı gösterdiği bu inflamatuvar yanıtla, *sistemik inflamatuvar yanıt sendromu*, kısaca SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) adı verilmiştir.^{2, 3} SIRS tanımı, hekimler ve araştırmacılar tarafından kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmıştır.⁴ Kültür sonuçları ile teyit edilmiş ya da edilememiş klinik enfeksiyonlara karşı SIRS yanıtının oluşması

durumu, *sepsis* olarak isimlendirilmiştir.^{2, 3} Sepsis tanısı almış vakalarda, sepsise sekonder hipotansiyon, doku hipoperfüzyonu, organ yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ise, klinik tablo; *ciddi sepsis* olarak adlandırılmaktadır. Ciddi sepsisten sonraki basamak ise, septik şoktur. Sepsiste olan bir hastada başka bir nedene bağlı olmayan ve sıvı tedavisine yanıtızsız hipotansiyon, *septik şok* olarak tanımlanmaktadır. Sepsisli hastalarda, tablo ağırlaştıkça organ fonksiyon bozuklukları, bir başka deyişle organ yetmezlikleri gelişmektedir. Eğer birden fazla organ sistemi, fonksiyonlarını kendiliğinden gerçekleştiremiyorsa, MOF söz konusudur.⁵ Sepsiste enfeksiyona karşı oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıtı ek olarak, koagülasyon kaskadının sistemik aktivasyonu ile karakterize protrombotik yatkınlık ve hasarlı fibrinolizis de mevcuttur. Yaygın damar içi pıhtılaşma (*Disseminated Intravascular Coagulation: DIC*) sendromu; mikrovasküler yatakta fibrin oluşumu ve depolanması ile koagülasyon kaskadının sistemik intravasküler aktivasyonu olarak tanımlanır. Bu sendrom geliştiğinde oluşan mikrovasküler trombüsler, özellikle kapillerler düzeyinde kan akımını bozarak ilgili organlarda işlev bozukluklarına neden olur ve bu da MODS ile sonuçlanır. Yaygın mikrotrombüslerin oluşumu, koagülasyon faktörlerinin hızla tüketilerek önemli ölçüde azalmasına ve sonuçta da kanamaların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Sepsisin bu karmaşık klinik süreci, DIC ile daha komplike hale gelerek, mortaliteyi daha da artırır. Günümüzde sepsis, ciddi sepsis, septik şok, DIC ve MODS gelişiminin moleküler temelleri oldukça iyi bilinmesine rağmen, tedavilerindeki başarı oranları nispeten düşüktür.

Sepsisin nedenine yönelik olarak yapılan tedaviler; uygun antibiyotiklerin erken dönemde kullanımını ve septik odağın ortadan kaldırılmasını kapsamaktadır. Ancak, antibiyotik tedavisi, uygulanmaya başlandığında, varolan bakteriyel endotoksin yükünü etkileyememektedir. Hatta bazı durumlarda, antibiyotikle patojen mikroorganizmanın parçalanması sonucunda, endotoksin düzeyi daha da artabilmektedir.⁶ Endotoksinler, mikrodolaşımda bulunan lökositlerin, endotel ile etkileşimini tetiklemekte, sonuçta yaygın mikrovasküler hasara ve kapiller akımda azalmaya neden olmaktadır.⁷ Bu her iki mekanizma, organ perfüzyonunda ve fonksiyonlarında kötüleşmeyle sonuçlanan endotel hasarına, dolayısıyla da

sepsisin ilerlemesine neden olmaktadır.⁸ Bu nedenle, son yıllarda sepsisin neden olduğu pro-inflamatuar yanıtı değiştirmeyi ve düzenlemeyi amaçlayan yeni tedavi stratejileri araştırılmaktadır.⁹ Sepsis ve septik şokun oluşturduğu zararlı etkiler silsilesinin büyük bir bölümünün, Gram negatif bakterilerde bulunan endotoksin molekülünün lipit A kısmına bağlı olduğu varsayılmaktadır. Dolayısıyla, endotoksin molekülünün farklı kısımlarına karşı çeşitli antikorların geliştirilmesi, birçok araştırmanın amacı haline gelmiş ve septik şokun tedavisinde çok çeşitli insan immunoglobulin preparatları kullanılmıştır. Geçen 15 yılda, sepsiste ortaya çıkan yoğun endotoksin ve mediyatör fazlalığı ile savaşmak için geliştirilen yeni immunoterapotik ajanlar büyük bir ilgi toplamıştır. Bu çalışmalarda en çok kullanılan immunoterapotik ajanlar arasında, monoklonal ve poliklonal immunoglobulin preparatları gelmektedir. Monoklonal preparatlar, spesifik bir antijeni hedef alan tek bir hücre serisinden geliştirilirlerken; poliklonal preparatlar spesifik bir antijenik bölgenin hedef alınmadığı farklı immunoglobulinleri içeren havuzlanmış serumlardan elde edilmektedirler. Monoklonal antikorlar; anti-endotoksinler ve anti-sitokinler olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Septik şokun mortalitesini azaltmaya yönelik olarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, lipopolisakkarit (LPS) molekülünün farklı hedef bölgelerine karşı direkt olarak kullanılan spesifik anti-endotoksin antikorları, endotoksinin zararlarını etkin şekilde ortadan kaldıramamış ve mortalitede belirgin bir azalma sağlayamamıştır.¹⁰⁻¹² Bununla birlikte, anti-tümör nekroz faktör-alfa (anti-TNF- α) ve rekombinan insan interlekin-1 reseptör antagonisti (rhIL-1ra) gibi anti-sitokinler üzerine yapılan araştırmaların duyarlılık analizlerinde de, mortaliteyi belirgin olarak azalttıklarına dair bir etki bulunamamıştır.¹²

Sepsis ve peritonitli hastalarda, intravenöz γ -globulin uygulamasını araştıran faz II klinik deneylerde ise olumlu sonuçlar elde edilmiştir.^{13, 14} Sepsis tedavisinde immunoglobulinler ile yapılan faz II klinik deneyleri konu alan Cochrane meta-analizinde, mortaliteyi azalttıklarına dair önemli kanıtlar ortaya konmuş ve hatta intravenöz immunoglobulinlerin (ivIgG) adjuvan bir tedavi olarak kullanılması önerilmiştir.¹⁵ Özellikle, sepsiste sağ kalım kampanyası kılavuzu da, ivIgG'lerin sepsis tedavisindeki potansiyel rolüne işaret etmiştir.¹⁶ Bununla birlikte,

Trautmann ve ark IgM'den zengin ivIgG preparatlarının, Gram negatif mikroorganizmaların çeşitli klinik durumlarla ilişkili olan O-antijen serogruplarına karşı, yüksek düzeyde lipopolisakkarit spesifik antikorlar içerdiğini göstermişlerdir.¹⁷ Sepsisli kritik hastalarda, intravenöz immunoglobulin uygulamasını konu alan ve son yıllarda yayınlanan başka bir meta-analizde de; sadece IgG içeren immunoglobulin preparatları ile karşılaştırıldığında, özellikle IgM içeriği bakımından zenginleştirilmiş immunoglobulin preparatlarıyla daha iyi sonuçlar elde edildiği yönünde bir eğilim ortaya konmuştur.¹⁸ Bu gözlemler, farklı ivIgG preparatlarının etki mekanizmalarının da farklı olduğuna işaret edebilir. Bununla beraber, farklı tip poliklonal immunoglobulin preparatlarının, septik şokun mortalitesini azaltıcı etkileri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları halen çelişkilidir. Lacy ve Ohlsson tarafından 1995 yılında yayınlanan preterm infant infeksiyonlarında ivIgG preparatlarının profilaktik etkisini konu alan meta-analizde, rutin kullanımları önerilmemiştir.¹⁹ Buna karşın, 1997 yılında yayınlanan başka bir meta-analizde, düşük doğum ağırlıklı prematür yeni doğanlara, doğumdan sonra kısa dönemli ivIgG uygulamasının sepsisten koruduğu ve erken sepsis başlangıcı gösteren yenidoğanlar arasında da ölümleri azalttığı fikri benimsenmiştir.²⁰ Bu nedenle, farklı poliklonal immunoglobulin preparatlarının sepsis tedavisinde uygulanması, merak konusu olarak kalmıştır ve kritik hastalarda bu konu üzerindeki çalışmalar halen sürdürülmektedir.

Sepsis tedavisinde uygulanan poliklonal ivIgG'lerin; immunoglobulin düzeylerini yeniden düzenledikleri, mikroorganizmalara karşı spesifik antikorlar sağlamanın yanında endotoksin inaktivasyonunu gerçekleştirdikleri, pro-inflamatuar hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ederek kompleman aktivasyonunu inhibe ettikleri, lökositleri aktive ederek plazmanın bakterisidal aktivitesini uyardıkları ve lenfositlerden üretilen sitokinlerin modülasyonu yoluyla sitokin etkilerini engelledikleri düşünülmektedir.^{17, 21-24} Laboratuvar çalışmaları da, immunoglobulin aracılı kompleman ve endotoksin antagonizmasına, dolayısıyla da immunoglobulinler sayesinde, hücresel düzeydeki inflammatuar sitokin salınımının azaldığına işaret etmektedir.²³ Bu özellikleriyle, ivIgG'lerin sepsisli

hastalarda yararlı olabileceği ve immünmodülasyonda önemli bir yer alabileceği fikri gelişmiştir.

Bu retrospektif araştırmanın amaçları; septik olgularda, standart sepsis tedavisine kıyasla, ek olarak uygulanan IgM ve IgA içeriğinden zengin intravenöz poliklonal immunoglobulin (ivIgGMA) infüzyonunun; mortalite, sağ kalım, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi), MOD (Multiple Organ Dysfunction-Çoklu Organ İşlev Bozukluğu) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment-Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorları, inflamasyonun biyobelirteçleri (prokalsitonin: PCT ve C-reaktif protein: CRP), yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, vazopressör ve invazif mekanik ventilatör tedavileri üzerine olan etkilerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Mortalitesi oldukça yüksek olan sepsis ve ilişkili durumlar 1991 yılına kadar bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi çeşitli tanımlamalar ile ifade edilmiş, bu terimler genellikle birbirlerinin yerine kullanılmış, bu da sepsis ve ilişkili durumların yeterince anlaşılmasına ve özellikle de klinik çalışmaların yorumlanmasında ciddi çelişkilere yol açmıştır. Bu karmaşaya son verilmesi için, kavramsal ve pratik bir çatı oluşturulması amacı ile 1991 yılında ACCP ve SCCM'nin birlikte katılımıyla gerçekleştirilen uzlaşma konferansında (ACCP/SCCM Consensus Conference) sepsisin yeni tanımlamaları yapılmıştır.²

2.1. Tanımlamalar

2.1.1. İnfeksiyon

Mikroorganizmalara ya da bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusundaki invazyonuna karşı, vücudun geliştirdiği inflamatuvar cevapla karakterize mikrobiyal bir süreçtir. Semptomatik, asemptomatik, subklinik olabilir.

2.1.2. Bakteriyemi

Kanda canlı bakterilerin bulunmasına (viremi, fungemi, parazitemi vb.) denir. Kültür ile doğrulanabilir. Ancak, bu olay endokardit ya da birkaç intravasküler infeksiyon dışında geçici bir süreçtir.

2.1.3. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)

Uzlaş toplantısında yeni bir terim olan SIRS, infeksiyöz veya non-infeksiyöz bir tetikleme mekanizmasıyla ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır.² Her infeksiyon, SIRS'a neden olmamaktadır. SIRS tablosunda infeksiyon varlığı şart değildir. SIRS oluşumuna neden olan non-infeksiyöz durumlar arasında; pankreatit, iskemi, travma, hemorajik şok, yanık ve tümör nekroz faktörün (TNF) dışarıdan uygulanması sıralanabilir.

SIRS tanımında yer alan kriterler aşağıda sıralanmıştır.² Bunlardan en az ikisinin bulunması ile tanı konulmaktadır;

1. Vücut ısısının 38 °C'den yüksek veya 36 °C'den düşük olması,
2. Kalp hızının 90/dk'dan daha fazla olması,
3. Solunum sayısının 20/dk'dan daha fazla veya arteriyel CO₂ basıncının 32 mmHg'den daha düşük olması,
4. Lökosit sayısının 12.000/mm³'den yüksek veya 4.000/mm³'den daha düşük olması veya lökosit sayısı normal olsa da genç hücre formunun %10'dan fazla bulunması.

2.1.4. Sepsis

Sepsis, infeksiyona karşı konağın kontrol altına alınamamış yaygın inflamatuvar yanıtı olup, endojen mediyatörlerin salınımına bağlı olarak gelişir. Sepsis tanısının konulabilmesi için hastada sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun en az iki kriterinin karşılanmış olması ve şüphelenilen veya kanıtlanmış infeksiyon kaynağı gerekmektedir (Tablo 2.1).² Birçok klinisyenin ve organizasyonun (American College of Chest Physicians, The European Society of Intensive Care Medicine,

The American College of Chest Physicians, The American Thoracic Society ve The Surgical Infection Society) birlikte katılımıyla, 2001 yılında *Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansı* yapılmıştır.⁴

Tablo 2.1. Sepsis Tanımı Konferansında Yapılan Tanı Kriterleri⁴

İnfeksiyon (kanıtlı veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı;
Genel kriterler
Ateş (>38.3 °C) veya hipotermi (<36 °C)
Taşikardi (>90/dk veya yaşa göre >2 SD)
Takipne (>30/dk)
Bilinç durumu değişiklikleri
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saate >20 mL/kg)
Hiperglisemi (diabet olmadan plazma glukoz düzeyinin >110 mg/dL)
İnflamatuvar belirteçler
Lökositoz (>12.000/mm ³)
Lökopeni (<4.000/mm ³)
Normal lökosit sayısı ve bant formlarının > %10 olması
Plazma CRP (normalin >2 SD üzerinde olması)
Plazma PCT (normalin >2 SD üzerinde olması)
Hemodinamik belirteçler
Arteriyel hipotansiyon (SAB <90 mmHg, OAB <70 veya SAB'da >40 mmHg düşme)
SvO ₂ >%70
Kardiyak indeks >3.5 L/dk
Doku perfüzyonu
Hiperlaktatemi (>3 mmol/L)
Kapiller geri doluşta azalma veya ciltte beneklenme
Organ fonksiyon bozuklukları
Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ <300)
Akut oligüri (idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat)
Kreatinin artışı (>0.5 mg/dL)
Koagülasyon bozuklukları (INR >1.5 veya aPTT >60 saniye)
İleus (bağırsak seslerinin olmaması)
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL)
Trombositopeni (<100.000/mm ³)

Kısaltmalar: SD: standart sapma, SAB: sistolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, SvO₂: mikst venöz oksijen saturasyonu, INR: uluslararası normalize edilmiş oran, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Bu toplantıda SIRS tanı kriterlerinin spesifik olmadığı ve ileride biyokimyasal veya immunolojik kriterlerin de tanıda kullanılabileceği belirtilmiş ve sepsis tanı kriterleri genişletilmiştir.⁴

2.1.5. Ciddi Sepsis

Ciddi sepsis; sepsis tablosu ile birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon bulguları ya da sepsisin indüklediği hipotansiyonun (sistolik arter basıncı <90 mmHg ya da sistolik arter basıncında 40 mmHg ve daha fazla düşme) bulunması durumudur. Hipoperfüzyon bulguları kendini;

1. Laktik asidoz: Plazma laktat düzeyinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması,
2. Oligüri: İdrar çıkışının 30 mL/saatin altında olması ve
3. Bilinç durumunda bozulma ile gösterir.

2.1.6. Septik Şok

Septik şok; yeterli sıvı resüsitasyonu, inotropik ve vazopressör desteğe rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının varlığı, mental durum bozukluğu, laktik asidoz ve oligürinin yer aldığı bir klinik tablodur.

2.1.7. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu (MODS)

SIRS gelişimiyle birlikte, birden fazla vital organ sisteminde işlev bozukluğu görülmesi olarak tanımlanmıştır.⁴ MODS, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.⁵ Primer MODS, iyi bilinen ve konağa doğrudan hasar veren spesifik bir olaya bağlı olarak gelişirken, sekonder MODS ise spesifik bir olaya direkt yanıt olmaktan çok konağın anormal sistemik yanıtına bağlıdır.⁵

Sekonder MODS, SIRS'in çok şiddetli inflamatuvar yanıtı ve ölüme yol açan son basamağıdır. MODS'da işlev bozuklukları tüm organlarda gelişebilir ve akut akciğer hasarı, akut tubuler nekroz, prerenal azotemi, izole trombositopeni, metabolik ensefalopati, akut non-infeksiyöz hepatit, ileus, adrenal yetmezlik, rabdomiyoliz ve DIC gibi klinik sendrom ve bozukluklarla kendini gösterebilir.⁵

2.2. Epidemiyoloji

Sepsis ve ciddi sepsis sıklıkla ölümcül seyreden ve tedavi maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Sepsisin ülkemizdeki prevalansı ve mortalitesi hakkında yeterli bilgiye sahip olmamakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır ve yılda 1.000 kişiden yaklaşık 3'ünün sepsise girdiği bildirilmektedir.²⁵ ABD'de ciddi sepsis vakaları yılda %1.5 oranında artmaktadır.²⁵

Yoğun bakımlarda tanı ve tedavi amacı ile invaziv girişimlerin daha sık uygulanması, gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı dirençli mikroorganizmaların gelişimi, immunosupresif ajanların ve kortikosteroidlerin daha sık kullanılması, malignansi, transplantasyonlar, diabet, malnütrisyon veya edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi nedenler ile immün depresyonu olan hastaların artması ve daha da önemlisi yaşlı hasta popülasyonunun giderek artması sepsis prevalansını artırmaktadır.

2.3. Fizyopatoloji

Sepsis, infeksiyonun sistemik inflamatuvar bir sürece ilerlemesiyle başlar. Sepsisteki inflamatuvar olaylar dizisi, mikrobiyal komponentlerin (endotoksin, LPS, lipoteikoik asit, peptidoglikan, bakteriyel DNA, çift sarmallı viral RNA vb.), retikuloendotelyal sistem hücreleri tarafından tanınmasıyla başlar ve bu hücrelerin aktivasyonu sonucunda çok sayıda endojen mediyatör salgılanır. Endojen mediyatörler; pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikleri bulunan ve sepsisteki

organ disfonksiyonlarının gelişiminden sorumlu sitokinlerdir. Pro-inflamatuar mediyatörler olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1), biyolojik etkiler bakımından ortak özelliklere sahiptirler ve sinerjistik etki gösterirler. Sepsis patofizyolojisinde yer alan ateş, hipotermi, lokal inflamasyon, nötrofil aktivasyonu, lökosit adezyonu, eritropoezin baskılanması, vasküler direnç ve geçirgenliğin değişmesinden sorumludurlar. Yapılan çalışmalarda da, dolaşımdaki TNF- α düzeyleri ile hastaların sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.²⁶ İnterlökin-1 ve TNF- α , diğer sitokinlerin salınımını da etkiler. Lokal olarak hücrelerden interlökin-8 (IL-8) ve diğer kemokinlerin yapımını arttırırlar. Bu sitokinler, polimorfonükleer lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasına ve aktive olmasına neden olarak, doku hasarı ve organ fonksiyon bozukluklarına yol açarlar. Tümör nekroz faktör- α , interlökin-6 (IL-6) ile karaciğerde, CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini artırır.

Tümör nekroz faktör- α , IL-1 ve diğer sitokinlerin hedef dokulardaki etkilerinden nitrik oksit (NO), araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler, eikosanoidler, platelet aktive edici faktör) ve lipooksijenaz ürünleri sorumludur. NO, pro-inflamatuar bir moleküldür.²⁷ NO, aynı zamanda etkin bir vazodilatatördür. Bu molekül, TNF- α ve LPS'nin hipotansiyon yapıcı etkisinden sorumludur.

Sepsiste pro-inflamatuar mekanizmaların aktivasyonu ile birlikte, aynı zamanda anti-inflamatuar mekanizmalar da aktive olur.²⁸ İnfeksiyona karşı sistemik yanıt; bu mekanizmalarla salınan pro-inflamatuar mediyatörler (TNF- α , IL-1, IL-8) ve anti-inflamatuar mediyatörler (IL-4, IL-10) ile sağlanır.²⁹ Sistemik anti-inflamatuar yanıt, sistemik pro-inflamatuar etkilerin zararlarını azaltıcı bir etki gösterebilir. Ancak, anti-inflamatuar mekanizmaların baskın hale gelmesi, immun sistem depresyonuna (immunparalizi), dolayısıyla da fırsatçı patojenlerin tekrar aktive olmasına neden olabilir.^{30, 31}

Septik hastalarda meydana gelen mikrosirkülasyon değişiklikleri dokuya oksijen sunumunu azaltabilir.³² Bu da mitokondrilerin yapısal ve fonksiyonel olarak zarar görmesine neden olarak mitokondriyal disfonksiyona yol açar.^{33, 34} Mitokondri

fonksiyonlarının bozulması sonucunda gelişen organ disfonksiyonu, koruyucu bir mekanizmayla hibernasyona neden olarak infeksiyon sonrasında gerekli olan intraselüler enerji rezervini sağlar.³⁵

2.4. İnflamasyonun Biyobelirteçleri

2.4.1. C-Reaktif Protein

Doku hasarını takiben homeostazisi sürdürmek için IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin uyarısına yanıt olarak hepatositlerden bir grup protein sentezlenir. Bu proteinlere akut faz proteinleri adı verilmiştir. SIRS'ın bir komponenti de serumda akut faz proteinlerinin artmasıdır ve bu artış sistemik inflamasyonun oluşumunda görevlidir. Akut faz proteinlerinin klinikte yaygın kullanım alanına sahip olanlarından biri de CRP'dir. CRP'nin plazma konsantrasyonu, sağlıklı bireylerde 10 mg/L'nin altındadır, bununla birlikte bakteriyel infeksiyonlarda bu seviye ilk 6-8 saatte artar ve yaklaşık 48 saat sonra tepe noktası olan 350-400 mg/L'ye ulaşır.³⁶

C-reaktif proteininin plazma düzeyleri, klinik seyir ile paralellik gösterir ve yarı ömrünün 4-9 saat gibi kısa olması nedeniyle plazma düzeylerindeki hızlı düşme infeksiyonun gerilediğinin habercisidir.^{37, 38} Ancak, CRP düzeyleri bakteriyel infeksiyonların dışında; travma, cerrahi girişim, malignite, otoimmün hastalıklar, anjina pectoris ve kalp yetmezliği gibi non-infeksiyöz inflamasyonlarda da yüksek ölçülmektedir ve bu durum sensitivitesinin yüksek olmasıyla beraber, spesifitesinin düşüklüğünü gösterir.³⁹ Günümüzde CRP, düşük spesifitesi nedeniyle, bir tanı göstergesi olmaktan çok takip parametresi olarak kullanılmaktadır. CRP seviyesinin bir önceki güne göre %25 artması yüksek olasılıkla sepsisi düşündürmektedir.³⁹

2.4.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin tiroid bezinin C-hücrelerinde üretilir, kalsitoninin pro-peptididir ve ilk kez 1993 yılında sepsiste plazma düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰ Prokalsitonin, ciddi bakteriyel infeksiyonlarda yararlı bir biyobelirteçtir fakat viral ve lokal infeksiyonları göstermez. Sağlıklı kişilerde plazma PCT düzeyi yaklaşık 5-50 pg/mL'dir. Yarı ömrü ise yaklaşık 22-23 saattir.⁴¹

İnfeksiyon, sistemik inflamatuvar cevapla birlikteyse PCT yükselir. Prokalsitonin ölçümü, infeksiyöz SIRS'ı, non-infeksiyöz SIRS'tan ayırt etmek için kullanılabilir. Septik hastalarda plazma PCT düzeylerinin, hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.⁴² Sepsis sırasındaki PCT'nin nerede üretildiği tam olarak belirgin değildir. Ciddi sistemik infeksiyonlar sırasında PCT büyük olasılıkla tiroid dışı dokularda da üretilmektedir.⁴³

Prokalsitonin düzeylerinin takibiyle; şüpheli bakteriyel infeksiyon varlığı ve inflamatuvar yanıtın şiddeti saptanabilir, infeksiyonun sepsise, ciddi sepsise veya septik şoka ilerlemesi erken dönemde tespit edilebilir ve tedavi yanıtı değerlendirilebilir.

Prokalsitonin düzeyleri, otoimmün hastalıklar, majör cerrahi, kardiyak cerrahi, multipl travma, kimyasal pnömoniler gibi bazı infeksiyon dışı durumlarda da artabilir.⁴⁴

2.5. Skorlama Sistemleri

2.5.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II)

Yoğun bakımlarda sağ kalımı önceden belirlemede kullanılan APACHE sistemi, ilk kez Knaus ve ark tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir.⁴⁵ Daha sonra

modifiye edilerek, günümüzde sıklıkla kullanılan APACHE II skorlama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2.2).

Bu sistem, 12 fizyolojik parametre (Akut Fizyoloji Skoru: APS) ile birlikte; yaş, daha önceki sağlık durumu ve Glaskow Koma Skalası'nı (GKS) değerlendirerek hastalık şiddetinin tayinini sağlar. Fizyolojik parametreler 0-4 arasında puanlanırken, ölçülen GKS değerinin 15'ten çıkartılmasıyla elde edilen rakam skorlamada kullanılmaktadır. Sistemde yer alan 12 fizyolojik parametre için, hastaların yoğun bakım ünitesine kabullerinden sonraki ilk 24 saat içerisinde kaydedilen en kötü değerler kullanılmaktadır. APACHE II için maksimum skor 71'dir ve 18'in üzerindeki skorlar, mortalite ile korelasyon gösterir.

Tablo 2.2. APACHE II skoru sistemi⁴⁵

		Yüksek anormal değerler				0	Düşük anormal değerler			
	Fizyolojik değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1	Sıcaklık	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
2	OAB	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
3	Kalp hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
4	Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
5	Oksijenizasyon [(A-a) O ₂ veya PaO ₂] a) FiO ₂ >0.5 ise (A-a) O ₂ b) FiO ₂ <0.5 ise PaO ₂ kaydedilir.	≥500	350-499	200-349		<200				
						>70				
6	Arteriyel pH Eğer AKG yoksa serum HCO ₃ kaydedilir.	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
7	Serum sodyum	≥180	160-179	155-159	150-154	130-139		120-129	111-119	≤110
8	Serum potasyum	≥7	6-6.9		5.6-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
9	Serum kreatinin (mg/dL)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
10	Hematokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
11	Beyaz küre	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
12	Glasgow Koma Skalası (Skor = 15-aktüel GKS)	15- Glaskow koma skalası								
A	Toplam akut fizyolojik skor (APS)	On iki değişkenin toplamı								
*	Serum HCO ₃ (venöz-mmol/L) Önerilmez, sadece AKG yok ise	<52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

2.5.2. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Skoru (MODS)

Bu skortlama sistemi, Marshall ve ark tarafından, 1969'dan 1993'e kadar yayınlanan çoklu organ işlev bozukluğu ile ilgili klinik çalışmalardan oluşan literatür ve makalelerin derlenmesi ile geliştirilmiştir.⁴⁶ Organ disfonksiyonunun optimal göstergeleri böylece belirlenmiş ve bir klinik veritabanında doğrulaması yapılmıştır.⁴⁶ Kullanılan 6 organ sistemden her biri, kendi fonksiyonu için 0-4 arasında (normal fonksiyon: 0, şiddetli disfonksiyon:4) bir değer ile skorlanmaktadır (Tablo 2.3). En yüksek toplam skor ise 24 olmaktadır. Her 24 saat için, kullanılan organ sisteminde en kötü değere ait skor hesaplamaya alınmaktadır. Bulunan ilk yüksek MODS, yoğun bakım mortalitesi ile korelasyon göstermektedir ve delta MODS (yoğun bakımdaki tüm süre kalış süresi skorlaması ortalamasından hastanın kabulündeki skorunun farkı) sonuçları daha prediktiftir.⁴⁶

Tablo 2.3. Marshall MOD skortlama sistemi⁴⁶

Organ Sistemi	0	1	2	3	4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)*	>300	226-300	226-151	76-151	≤ 75
Renal fonksiyon (Kreatinin: µmol/L) ⁺	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Hepatik fonksiyon (Bilirubin: µmol/L)	≤20	21-60	61-120	121-240	≥240
KVS (PAR=HR x RAP/MAP)	≤10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	>30
Hematolojik parametre (Plt: mLx10 ⁻³)	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
Nörolojik parametre (GKS)	15	13-14	10-12	7-9	≤6

Kısaltmalar: PAR: basınca göre ayarlanmış kalp hızı, HR: kalp hızı, RAP: sağ atrium basıncı, MAP: ortalama arteriyel basınç, Plt: platelet sayısı.

*PaO₂/FiO₂ oranı, mekanik ventilasyon veya PEEP uygulamasına bakılmaksızın hesaplanmalıdır.

⁺Serum kreatinin düzeyi, diyaliz uygulaması olmasına bakılmaksızın ölçülmelidir.

2.5.3. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)

SOFA skortlaması, 1994 yılında Avrupa Topluluğu Yoğun Bakım ve Acil Tıp derneği tarafından düzenlenen konsensus konferansında geliştirilmiş bir sistemdir.⁴⁷ SOFA sistemiyle, septik hastalarda organ yetmezliğinin derecesinin

kantitatif ve objektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İlk olarak sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirme skoru olarak adlandırılmış, daha sonra da ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi olarak geliştirilerek, non-septik hastalara da uygulanabilmesi sağlanmıştır. Skorlama sistemini tasarlarken konferansa katılanlar çalışılacak sistem sayısını, altı ile sınırlamaya karar vermişlerdir.⁴⁷ Bunlar; solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistemlerdir. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmış ve her gün için en kötü değer kaydedilmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. SOFA Skorlama Sistemi⁴⁷

	0	1	2	3	4
Solunum <i>PaO₂/FiO₂</i>	>400	≤400	≤300	≤200 solunum desteği ile	≤100 solunum desteği ile
Koagülasyon <i>Trombosit x 10³/mm³</i>	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer <i>Bilirubin(mg/dL)</i>	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Kardiyovasküler <i>Hipotansiyon</i>	Yok	MAB<70 mmHg	Dopamin ≤5 veya Dobutamin herhangi bir dozda	Dopamin >5 veya Epinefrin ≤0.1 veya Norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya Epinefrin >0.1 Norepinefrin >0.1
SSS <i>Glaskow Koma Skoru</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal <i>Kreatinin (mg/dL) veya idrar outputu (mL/gün)</i>	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 <500mL/gün	>5 <200 mL/gün

SOFA skorlama sisteminde, her bir organ için değerlendirme yapılmakta ve zaman içinde monitorize edilebilmekte olup, genel total skor hesaplanabilmektedir. Total SOFA skoru ve delta SOFA skoru yüksekliğinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ve yaşamaya devam edenlere kıyasla ölenlerde zaman içinde total skorun arttığı gösterilmiştir.⁴⁸

2.6. IgM ve IgA Zenginleştirilmiş İntravenöz İmmunoglobulin (ivIgGMA)

Diğer immunoglobulinlere kıyasla, ivIgGMA'nın opsonize edici etkisinin üstünlüğü daha önce bildirilmiştir.⁴⁹ ivIgGMA preparatı, immunoglobulin kapsamı bakımından; %76 IgG (%62 IgG₁, %25.8 IgG₂, %4 IgG₃, %7.6 IgG₄), %12 IgM ve %12 IgA içermektedir.^{50, 51} Etki mekanizması ve faydaları açısından ivIgGMA'nın;

1.İmmunoglobulin düzeylerini yeniden yükselterek mikroorganizmalara karşı spesifik antikorlar sağladığı,^{17, 52}

2.Dolaşımda bulunan endotoksinlerin inaktivasyonunu gerçekleştirdiği,¹⁷

3.Pro-inflamatuar hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ederek kompleman aktivasyonunu inhibe eder ve doku hasarını azalttığı,²³

4.Lenfositlerden üretilen sitokinlerin modülasyonu ile sitokinlerin zararlı etkilerini önlediği,²¹

5.Lökositleri aktive ederek plazmanın bakterisidal aktivitesini uyardığı düşünülmektedir.²⁴

IgM ve IgA zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin uygulamasına bağlı yan etkilerin oldukça seyrek gözlemlendiği, oluşan yan etkilerin de genellikle hafif ve kendi kendini sınırlayabilen özellikte olduğu bildirilmektedir.⁵² Bu yan etkiler arasında; ateş, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve hipersensitivite sayılabilir.⁵²

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Bu retrospektif çalışmaya, 2006 Kasım-2010 Mart tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Reanimasyon Ünitesi'nde, sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve MODS olmak üzere sepsisin çeşitli evrelerinde tanı alarak tedavi edilen toplam 50 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmanın primer amacı; standart sepsis tedavisine ek olarak immunoglobulin M ve A içeriği zenginleştirilmiş polivalan intravenöz immunoglobulin preparatı (ivIgGMA-Pentaglobin[®], Biotest AG, Dreieich, Germany) infüzyonunun, standart sepsis tedavisine kıyasla, mortalite üzerine etkilerinin saptanmasıdır.

Araştırmanın sekonder amaçları ise; ivIgGMA tedavisinin hastalık şiddeti (APACHE II, MODS, SOFA), inflamasyonun biyobelirteçleri (CRP, PCT), yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, mekanik ventilatör ve vazopressör tedavi ihtiyacı üzerine etkilerini saptamaktır.

3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışmaya 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar dahil edilmedi.

3.3. Veri toplanması ve hastaların çalışmaya alınması

Amerikan Göğüs Hastalıkları Topluluğu ile Yoğun Bakım Dernekleri'nin (ACCP/SCCM) birlikte katılımıyla gerçekleştirilen uzlaşma konferansında bildirilen sepsis kriterlerine sahip hastalar çalışmaya dahil edilerek verileri kaydedildi.²

Standart sepsis tedavisine ek olarak immunoglobulin M ve A içeriği zenginleştirilmiş polivalan intravenöz immunoglobulin preperatı infüzyonu alan hastalar çalışma grubunu (n=25), sadece standart sepsis tedavisi alan hastalar ise kontrol grubunu (n=25) oluşturdu.

Tüm hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, üniteye kabul nedenleri, başlıca tanıları, travma veya geçirilmiş bir operasyona bağlı yoğun bakım yatışları olup olmadığı, yoğun bakıma hangi klinikten geldikleri, eşlik eden kronik hastalıkları, malignansileri gibi önceki sağlık durumlarını da içeren demografik özellikleri, medikal verileri ve komorbiditeleri kaydedildi.

Standart sepsis tedavisi yanında ivIgGMA infüzyonu uygulanan ve sepsisin her hangi bir evresinde bulunan çalışma grubu hastaları için, ivIgGMA infüzyon tedavisinin başlandığı gün, standart sepsis tedavisi verilen kontrol grubu hastaları için ise, sepsis, ciddi sepsis, septik şok veya MODS tanılarında en az birini aldıkları gün, birinci gün olarak kabul edildi ve 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. olmak üzere toplam 7 günün verileri kaydedildi.

Her iki grupta bulunan hastaların belirtilen günlerdeki monitorizasyon verileri (vücut ısıları, sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve santral venöz basınçları), tam kan parametreleri (beyaz küre, hemoglobin ve trombosit sayıları), biyokimyasal parametreleri (kreatinin ve bilirubin düzeyleri), koagülasyon parametreleri (aPTT ve INR), inflamatuvar parametreleri (CRP ve PCT düzeyleri), arteriyel kan gazı verileri (bikarbonat, laktat, baz fazlalığı ve PaO₂/FiO₂) kaydedildi.

Kritik hastalığın şiddeti için APACHE II, sepsisin şiddeti ve organ disfonksiyonlarının dökümantasyonu için ise SOFA ve MOD skorları belirtilen takip günlerinde hesaplandı. Skorların, alışma ve kontrol grubu hastaları arasında değerlendirilmesinin yanısıra her iki grubun sepsisin evreleri ve antibiyotik uygunluğuna göre ayrılmış alt gruplarında da incelendi.

Şüpheli infeksiyon odağının araştırılmasında, hastaların çalışmaya dahil edildikleri gün ve yoğun bakımdaki tüm tedavi süreci içerisinde; derin trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, santral venöz kateter ucu, plevral efüzyon, idrar örnekleri, cerrahi yaralar, drenaj kateterleri ve vücut sıcaklığı $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olan hastalardan alınan kan kültürlerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarının yanısıra radyografik, ultrasonografik ve bilgisayarlı görüntüleme teknikleri ile diagnostik radyolojik incelemelerin sonuçları değerlendirildi. Klinik bulgular ile lokal mikrobiyolojik bulguların örtüşmesi durumunda şüpheli infeksiyon odağı, *kanıtlı infeksiyon kaynağı* olarak kabul gördü. Kanıtlı infeksiyon kaynakları pulmoner, abdominopelvik, kateter, üriner sistem olarak gruplandırılırken, kaynağın tespit edilemediği kan kültürü üremeleri *primer bakteriyemi* olarak yerini aldı. Ayrıca, mevcut bulunan ve yeni gelişen infeksiyonların kökenleri de; toplum, hastane ve yoğun bakım kaynaklı olmak üzere sınıflandırıldı.

Hastaların daha önceki ve yoğun bakımdaki tüm tedavi sürecinde elde edilen mikrobiyolojik kültür verileri incelenerek, takip sürecinde gelişen yeni infeksiyonların durumu; *mikrobiyolojik olarak kanıtlı* veya *linik olarak şüpheli infeksiyon* şeklinde tanımlandı. Klinik olarak şüpheli infeksiyon durumu olan hastaların her hangi bir ampirik antibiyotik tedavisi alıp almadıkları, alıyorlar ise kullanılan antibiyotiğin uygunluğu ve yeterliliği, takip kültürlerinde üreme olması durumunda, üreyen ajanın antibiyogram sonuçlarına göre değerlendirildi. Mikrobiyolojik olarak kanıtlı infeksiyon ajanları için kullanılan antibiyotiklerin uygunlukları ve yeterlilikleri de kontrol edilerek, kanıtlanmış patojen türleri; Gram pozitif, Gram negatif, viral ve fungal olarak gruplandırıldı, taksonomik adları kaydedildi.

Uygun antibiyoterapi; daha sonra elde edilen mikrobiyolojik kültür sonuçlarında tespit edilen sepsis etkeni mikroorganizmanın in vitro disk difüzyon testinde duyarlı olduğu en az bir antibiyotiğin sepsis başlangıcından en fazla 24 saat geçen süre içerisinde hastaya verilebilmiş olması şeklinde tanımlandı.⁵³ Ayrıca, polimikrobiyal abdominopelvik infeksiyonlar için enterik anaerobik bakterilere karşı etkin en az bir antibiyotiğin belirlenen bu süre içinde hastaya başlanmış

olması şartı arandı. Bu tanımlamaya ve şarta uymayan antibiyoterapiler *yetersiz* olarak değerlendirildi.

Çalışmaya kabul edilen tüm hastaların klinik sonuçlarına ait bilgi kayıtları, üniteden taburcu edilmiş olsalar dahi hastanede kaldıkları süre boyunca incelenerek, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süreleri, yoğun bakım ve hastane sonuçları kaydedildi.

Takiplerinin başladığı birinci günden itibaren yoğun bakım sürecinde vazopressör ajan ve invazif mekanik ventilasyon tedavi süreleri kaydedildi. Benzer şekilde, her iki grubun sepsis evrelerinde kalış süreleri de incelendi.

Her iki hasta grubu için de gerektiğinde uygulanan standart tedavi yaklaşımları arasında yer alan plazmaferez, hemodiyafiltrasyon, hemofiltrasyon, hemodiyaliz gibi renal replasman tedavileri ile intravenöz sedasyon, intravenöz kortikosteroid ve düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavileri kaydedildi.

3.4. Standart tedavi yöntemleri

İnvazif ve non-invazif mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda, koruyucu akciğer ventilasyonu uygulanmış ve gereken hastalarda recruitment manevraları ve pron pozisyon kullanılmıştır.

Erken hedefe yönelik tedavi, antibiyoterapi, gerekli olduğunda cerrahi veya perkütan drenaj ile kaynak kontrolü, endikasyon doğduğunda renal replasman tedavileri (hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiafiltrasyon), plazmaferez ve gerekli hallerde intravenöz glukokortikoid ve sedasyon diğer standart tedavi yöntemlerini oluşturmuştur.¹⁶

Tüm hastaların mümkün olduğu kadar enteral yol ile beslenilmesi esası benimsenmiş, mümkün olamayan hastalarda ise parenteral veya enteral-parenteral yol, ağızdan beslenebilecek duruma gelen hastalarda ise oral yol tercih edilmiştir.

3.5. IgM ve IgA zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi

Çalışma grubunda standart tedaviye ek olarak uygulanan ivIgGMA (Pentaglobin[®], Biotest AG, Dreieich, Germany), ilk 3.5 saat içinde 0.4 mL/kg/saat, takip eden 68.5 saat boyunca ise 0.2 mL/kg/saat dozunda, toplam 72 saat boyunca infüzyonla uygulanmıştır.

3.6. Standart takip ve hemodinamik çalışma yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda standart olarak sürekli elektrokardiyografik monitorizasyon, kalp hızı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı, periferik oksijen saturasyonu, santral venöz basıncı (SVB) ve gereken dönemlerde invazif arteriyel kan basıncı takipleri yoğun bakımda bulunan monitörler (Datex-Ohmeda S/5[™] Critical Care Monitor, Finland) ile elde edilmiştir. SVB takipleri de santral venöz yol ile yerleştirilen kateterlerle yapılmıştır.

3.7. Örneklerin analiz yöntemleri ve rutin laboratuvar parametreleri

Tam kan, biyokimya, koagülasyon parametreleri, CRP ve PCT ölçümleri için alınan venöz kan ve mikrobiyolojik kültür örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında incelenmiştir.

Venöz kan örneklerindeki CRP düzeyleri, Dade Behring BN II nefelometresi kullanılarak saptanmıştır. Plazma PCT düzeyleri, B.R.A.H.M.S Kryptor cihazı ile kantitatif olarak ölçülmüştür.⁵⁴ Arteriyel kan gazı örnekleri ise, yoğun bakım ünitesinde bulunan arteriyel kan gazı makinesi (Roche, Cobas B 221 Blood Gas System, Germany) ile incelenmiştir.

3.8. İstatistiksel değerlendirme

Araştırmanın primer hedefi olan mortalitenin değerlendirilmesi, her iki grubun tüm hastaları için *tedavi etme niyeti analizi (intention to treat analysis: ITT)* ile yapıldı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında, başlangıç hastalık şiddeti skorları, hemodinamik ve biyokimyasal parametreler, sepsis evreleri, septik duruma yol açan infeksiyonların özellikleri, uygulanan standart tedaviler gibi medikal ve demografik veriler ile mortalite oranları, Pearson Chi-Square ve Fischer's Exact test ile, ortanca (minimum-maksimum) değerler ise, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren veriler, ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD), asimetrik-anormal dağılım gösteren veriler ise ortanca (min-maks) cinsinden verildi. Karşılaştırılmalarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Mortalite oranlarının, gruplar ve alt gruplar arasında karşılaştırılmasında saptanan farklılıklar p değerleri ile, mutlak mortalite azalması ise %95 güven aralığı üst ve alt limitleri ile birlikte sunuldu. Biri çalışma, diğeri kontrol grubuna ait olan bu iki oran arasındaki mutlak farkın %95 güven aralığı üst ve alt limitleri, SAS istatistik yazılım formülü (SAS institute, Cary, North Carolina, USA) ile hesaplandı. Böylece ivIgGMA tedavisinin mutlak etkinliği istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca, mortalite açısından gruplar arası rölatif risk (RR) ve rölatif riskin %95 güven aralığı üst ve alt limitleri değerlendirilerek, anlamlı saptanan farklılıkların, istatistiksel önem dereceleri de analiz edildi. Çalışma grubunda rölatif mortalite azalması klinik olarak anlamlı (%30 ve üzeri) bulunduğu, *tedavi için gerekli sayı analizi (number needed to treat analysis: NNT)* yapılarak, ivIgGMA ile tedavi edilmesi gereken hasta sayıları hesaplandı.

Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların ve sepsisin evreleri, antibiyoterapi uygunluğu, kabul nedeni ile ilişkili beklenen yaşam süreleri, ortalama (ort \pm SD) olarak Kaplan-Meier metoduyla hesaplandı, farklılık Log Rank (Mantel-Cox) analizi ile test edildi ve %95 güven aralığı üst-alt limitleri ile birlikte sunuldu.

Yine Kaplan-Meier metodu kullanılarak çizilen sağ kalım eğrileri, p değerleri ile gruplar arasında karşılaştırıldı.

Mortalite için potansiyel risk faktörlerinin tanımlanmasında, tek değişkenli analiz metodu kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan faktörler lojistik regresyon modeline dahil edilerek, mortaliteyi açıklayabilen bağımsız değişkenlere adım adım ulaşıldı. Bulunan bağımsız değişkenlerin mortalite üzerinde tek başlarına oluşturabildikleri etki nedeniyle, çalışma ve kontrol grupları bu bağımsız değişkenlere göre alt gruplara ayrılarak, her iki tedavinin mortalite üzerine etkileri, alt gruplarda karşılaştırıldı.

Hastaların 14 günlük takip sürecinde belirlenen günlerdeki hastalık şiddeti ve organ disfonksiyonları skorları, CRP, PCT, PaO₂/FiO₂ ve arteriyel kan laktat düzeylerindeki anlamlı değişimler tedavi gruplarının kendi içlerinde Friedman testi ile, gruplar arası farklılıklar ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Antibiyotik kullanımı uygun olan çalışma ve kontrol grubu hastalarının (örneklem büyüklüğü, n=31), 28 günlük yoğun bakım mortalitelerinin karşılaştırıldığı Chi-Square Testi'nde anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ (tip I hata %5) olmak üzere elde edilen W=%43 etki büyüklüğündeki farklılığın istatistiksel gücü $1-\beta=0.67$ saptandı.

Araştırmanın istatistiksel gücünün hesaplanması PASS programı (Power Analysis and Sample Size Software 11.0 for Windows, Utah, USA) ile, diğer veri işlemleri ve grafiksel analizler SPSS programı (SPSS 17.0, IBM Corporation, NY, USA) ile elde edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların başvuruındaki demografik ve medikal özellikleri

Bu çalışmaya yaklaşık 4 yıl boyunca Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Reanimasyon Ünitesi'nde sepsisin çeşitli evrelerinde tanı alarak tedavi edilen toplam 50 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, yoğun bakım ünitesine gelmeden önce buldukları yer ve ünite bilgilerini içeren demografik verileri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	%	n	%	n	
Yaş* yıl	47.4 ± 21	25	60.7 ± 18	25	.03
Vücut ağırlığı* kg	79.3 ± 16	25	73.4 ± 10	25	.23
Cinsiyet					.15
Kadın	%52	13	%32	8	
Erkek	%48	12	%68	17	
Kabul edildiği yer					.75
Hastane içi	%68	17	%72	18	
Dış merkez	%32	8	%28	7	
Kabul edildiği ünite					.28
Dahiliye	%32	8	%28	7	
Yoğun bakım	%36	9	%56	14	
Ameliyathane	%32	8	%16	4	

*Yaş ve vücut ağırlığı değerleri ortalama ± standart hata cinsinden verilmiştir

Çalışma grubu; yaş ortalaması 47.4 ± 21, vücut ağırlığı ortalaması 79.3 ± 16 olan 13 kadın ve 12 erkek, kontrol grubu ise; yaş ortalaması 60.7 ± 18, vücut ağırlığı ortalaması 73.4 ± 10 olan 8 kadın ve 17 erkek hastadan oluşmaktadır. Kontrol

grubunu oluşturan hastaların yaşlarının, çalışma grubundan istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Pearson Chi-Square testi, $p=0.034$) (Tablo 4.1). Bunun dışında, iki grup arasında demografik özellikler açısından farka rastlanmamıştır.

Hastaların yoğun bakıma kabul nedenleri, kronik hastalık anamnezleri, çoklu travma veya herhangi bir cerrahi operasyon geçirip geçirmediğine ait başvurudaki medikal bilgiler Tablo 4.2’de sunulmuştur. Çalışma grubunu oluşturan 25 hastanın 10’u medikal kaynaklı problemler nedeniyle, 4’ü elektif, 11’i acil olmak üzere 15’i cerrahi işlem sonrasında, kontrol grubunu oluşturan 25 hastanın ise, 16’sı medikal, 4’ü elektif, 5’i acil olmak üzere 9’u cerrahi nedenlerden dolayı yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Çalışma grubunda acil cerrahi nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hasta sayısının kontrol grubundakinin 2 katı olduğu gözlenmiştir.

Kronik hastalıkları açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olsa da, hastalar başvurudaki kronik hastalık öykülerine göre tabakalandırıldığında, bu farklılık izlenmemiştir (Pearson Chi-Square testi, $p=0.017$).

Çalışma grubundaki 25 hastanın 4’ünde kronik obstruktif akciğer hastalığı (%16), 5’inde kalp yetmezliği (%20), 6’sında primer hipertansiyon (%24), 5’inde aterosklerotik kalp hastalığı (%20), 3’ünde geçirilmiş miyokardiyal infarktüs (%12), 3’ünde karaciğer yetmezliği (%12), 7’sinde diabetes mellitus (%28), 3’ünde otoimmün bir hastalık (%12), 3’ü hematolojik malignansi (%12) olmak üzere 7’sinde malignansi öyküsü (%28) varken, kronik böbrek yetmezliği saptanmamış; kontrol grubu hastalarının ise, 8’inde kalp yetmezliği (%32), 12’sinde primer hipertansiyon (%48), 9’unda aterosklerotik kalp hastalığı (%36), 4’ünde geçirilmiş miyokardiyal infarktüs (%16), 3’ünde kronik böbrek yetmezliği (%12), 1’inde karaciğer yetmezliği (%4), 5’inde diabetes mellitus (%20), 5’inde otoimmün bir hastalık (%20), 3’ü hematolojik malignansi olmak üzere (%12)

7'sinde malignansi öyküsü (%28) saptanırken, bu grupta kronik obstruktif akciğer hastalığı izlenmemiştir.

Tablo 4.2. Başvuruda hastaların medikal özellikleri

Medikal özellikler	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	%	n	%	n	
YBÜ'ne kabul nedeni					.16
Medikal	40	10	64	16	
Acil cerrahi	44	11	20	5	
Elektif cerrahi	16	4	16	4	
Kronik hastalık varlığı	64	16	92	23	.01
KOAH	16	4	-	-	.11
Kalp yetmezliği	20	5	32	8	.33
Hipertansiyon	24	6	48	12	.07
ASKH	20	5	36	9	.20
Geçirilmiş MI öyküsü	12	3	16	4	1
KBY	-	-	12	3	.23
Karaciğer yetmezliği	12	3	4	1	.60
Diabetes mellitus	28	7	20	5	.50
Otoimmün hastalık	12	3	20	5	.70
Kanser	28	7	28	7	1
Hematolojik kanser	12	3	12	3	1
Çoklu travma varlığı	24	6	4	1	.09
Geçirilmiş cerrahi varlığı	72	18	68	17	.75

Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, ASKH: atherosklerotik kalp hastalığı, MI: miyokard infarktüsü, KBY: kronik böbrek yetmezliği

ivIgGMA grubu hastalarının 6'sında çoklu travma (%24), 18'inde geçirilmiş cerrahi (%72), kontrol grubu hastalarının ise 1'inde çoklu travma (%4), 17'sinde daha önce geçirilmiş bir cerrahi işlem öyküsü (%68) mevcuttur. Başvuruda çoklu travma ve geçirilmiş cerrahi açısından önemli bir farka rastlanmamıştır (Tablo 4.2).

4.2. Hastaların çalışmanın birinci günündeki klinik özellikleri

ivIgGMA infüzyonu uygulanan çalışma grubu hastaları ve sadece standart sepsis tedavisi verilen kontrol grubu hastalarının araştırmanın birinci gününde buldukları sepsis evreleri ve kanıtlı infeksiyon kaynakları Tablo 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Çalışmanın birinci günündeki sepsis evreleri ve kanıtlı infeksiyon kaynakları

	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	%	n	%	n	
Sepsis evresi					
Ciddi sepsis	20	5	12	3	.70
Septik şok	80	20	88	22	.70
MODS	72	18	76	19	.74
İnfeksiyon kaynağı					
Pulmoner	92	23	84	21	.66
Abdominopelvik	56	14	40	10	.25
Üriner	40	10	60	15	.15
Kateter	44	11	68	17	.08
Primer bakteriyemi	-	-	8	2	.49

Kısaltmalar: MODS: çoklu organ işlev bozukluğu sendromu

ACCP ve SCCM uzlaşma kriterleri ile yapılan bu evrelemeye göre; araştırmanın birinci gününde, kontrol grubunda; 3 hastanın ciddi sepsis (%12), 22 hastanın septik şok (%88), 19’unun MODS (%76), ivIgGMA grubunda ise; 5 hastanın ciddi sepsis (%20), 20 hastanın septik şok (%80), 18 hastanın MODS (%72) olduğu tespit edilmiştir. Evreler bakımından gruplar arasında önemli bir farka rastlanmamıştır (Tablo 4.3).

Mikrobiyolojik kültür verilerine göre çalışma grubu hastalarının 23’ünde pulmoner (%92), 14’ünde abdominopelvik (%56), 10’unda üriner (%40), 11’inde kateter kaynaklı (%44) infeksiyon saptanırken, kontrol grubunda 21 pulmoner (%84), 10 abdominopelvik (%40), 15 üriner (%60), 17 kateter infeksiyonu (%68)

izlenmiştir. Bu verilerde hastaların çoğunda birden fazla bölgede infeksiyon olduğu, fakat gruplar arasında bu bakımdan bir fark olmadığı anlaşılmaktadır.

Çalışma grubu hastalarının tümünde kanıtlı infeksiyon kaynağı mikrobiyolojik olarak tespit edilebilirken, kontrol grubu hastalarının 2'sinde kaynak tespit edilemeyip, kan kültürü üremesi primer bakteriyemi (%8) olarak kaydedilmiştir. Buna göre her iki grupta da en sık akciğer infeksiyonları gözlenmiş, ikinci sırada ivIgGMA grubunda abdominopelvik infeksiyonlar, kontrol grubunda ise kateter infeksiyonları yer almıştır.

İnfeksiyon kökenleri ve yoğun bakım takipleri boyunca elde edilen antibiyogram sonuçlarına göre antibiyoterapilerin uygunlukları ile ilişkili klinik veriler Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. İnfeksiyonların klinik özellikleri ve antibiyotik uygunlukları

	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	%	n	%	n	
İnfeksiyon durumu					1
Mikrobiyolojik kanıtlı	84	21	88	22	
Klinik şüpheli	16	4	12	3	
İnfeksiyon kökeni					
YBÜ kökenli	80	20	80	20	1
Hastane kökenli	84	21	68	17	.18
Toplum kökenli	20	5	16	4	1
Antibiyotik uygunluğu					.04
Uygun	48	12	76	19	
Yetersiz	52	13	24	6	

Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Çalışma grubunu oluşturan 25 hastanın 21'inde (%84), kontrol grubu hastalarının 22'sinde (%88) mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir infeksiyon söz konusuysen, çalışma grubunda 4, kontrol grubunda ise 3 hastanın infeksiyonu herhangi bir laboratuvar yöntemi ile ispat edilememiş ve klinik olarak şüpheli infeksiyon şeklinde kaydedilmiştir. Her iki grupta da 20 hastada olmak üzere, %80 oranında

en sık yoğun bakım kökenli infeksiyon tespit edilmiştir. Hastane kökenli infeksiyon ivIgGMA grubundaki hastaların 21'inde (%84), kontrol grubu hastalarının 17'sinde (%68) izlenirken, toplum kökenli infeksiyon ajanları gruplarda sırasıyla 5 (%20) ve 4 hastada (%16) görülmüştür.

Takip sürecinde elde edilen antibiyogram sonuçları ve infeksiyon ajanlarının in vitro duyarlılık paternleri incelendiğinde, ampirik olarak başlanan antibiyoterapilerin uygunlukları ivIgGMA grubundaki hastaların 12'inde uygun (%48), 13'inde yetersiz (%52), kontrol grubundaki hastaların ise 19'unda uygun (%76), 6'ında yetersiz (%24) bulunmuştur. Kontrol grubunda uygun antibiyotik kullanan hasta sayısının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (Pearson Chi-Square testi, $p=0.041$).

Her iki grupta gözlenen infeksiyon ajanlarının taksonomik adları ve sınıflandırılması Tablo 4.5'de sunulmuştur. Çalışma grubu hastalarının 21'inde Gram pozitif (%84), 24'ünde Gram negatif (%96) olmak üzere 24'ünde bakteriyel infeksiyon (%96), kontrol grubunda ise 21'inde Gram pozitif (%84), 24'ünde Gram negatif (%96) olmak üzere hastaların tamamında (%100) bakteriyel nedenli infeksiyon izlenmiştir. Bakteriyel infeksiyon ajanları arasında her iki grupta da aynı oranda, en sık Gram negatif *Acinetobacter baumannii* infeksiyonu (%80) görülmüştür. İkinci sırada gözlenen en sık bakteriyel infeksiyon ajanı *Pseudomonas aeruginosa* olup, ivIgGMA grubunda 11 (%44), kontrol grubunda 13 hastada (%52) izlenmiştir. Her iki infeksiyon ajanı da infeksiyon kökeni açısından hastane infeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma grubu hastalarının 20'sinde (%80), kontrol grubu hastalarının ise 16'sında (%64) fungal infeksiyon görülmüş olup, her iki grupta da *Candida albicans* (ivIgGMA grubunda %80, kontrol grubunda %56) en sık saptanan fungal patojen ajan olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.5. İnfeksiyon ajanlarının sınıflandırılması

	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	%	n	%	n	
Bakteriyel	96	24	100	25	1
Gram pozitif	84	21	80	21	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	40	10	24	6	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28	7	44	11	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	32	8	20	5	
<i>Staphylococcus hominis</i>	36	9	44	11	
<i>Staphylococcus warneri</i>	4	1	-	-	
<i>Staphylococcus sciuri</i>	4	1	8	2	
<i>Enterococcus faecium</i>	44	11	20	5	
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	8	2	
<i>Granulicatella adiacens</i>	4	1	-	-	
<i>Corynebacterium bovis</i>	-	-	12	3	
<i>Corynebacterium genitalium</i>	-	-	4	1	
<i>Corynebacterium propinquum</i>	-	-	4	1	
Gram negatif	96	24	96	24	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	80	20	80	20	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	11	52	13	
<i>Escherichia coli</i>	32	8	40	10	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	52	13	44	11	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	8	2	
<i>Legionella pneumophila</i>	4	1	-	-	
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	4	1	
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	8	2	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	1	4	1	
<i>Providencia rettgeri</i>	-	-	4	1	
<i>Aeromonas sobria</i>	-	-	4	1	
Fungal	80	20	64	16	.20
<i>Candida albicans</i>	80	20	56	14	
<i>Candida glabrata</i>	-	-	8	2	
<i>Candida parapsilosis</i>	4	1	4	1	
<i>Trichosporon asahii</i>	8	2	8	2	
Viral	12	3	4	1	.60
CMV	-	-	4	1	
HAV	4	1	-	-	
H1N1	8	2	-	-	

Kısaltmalar: CMV: sitomegalovirus, HAV: hepatit A virus, H1N1: hemaglutinin tip 1 nöraminidaz tip 1 virus

Araştırmada viral etkenler, ivIgGMA grubunda 3 hastada (%12), çalışma grubunda 1 hastada (%4) izlenmiştir. Çalışma grubunda 2 hastada H1N1, 1 hastada fulminan HAV infeksiyonu gözlenirken, kontrol grubunun 1 hastasında sistemik CMV infeksiyonu tespit edilmiştir.

Tablo 4.5 tümüyle incelendiğinde, her iki hasta grubu için de görülme sıklığı sırasıyla; Gram negatif, Gram pozitif bakteriyel, fungal ve viral patojenlerin infeksiyon etkeni olduğu saptanmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarının araştırmanın birinci günündeki kritik hastalık şiddeti ve organ disfonksiyon skorları ile hemodinamik verileri ve laboratuvar parametreleri ortanca (min-maks) değerler olarak Tablo 4.6'da sunulmuştur. Çalışmanın ilk günü hastalık şiddeti açısından hastalar değerlendirildiğinde APACHE II skoru ortancası (min-maks) ivIgGMA grubu hastalarında 15 (6-25), kontrol grubunda 18 (12-37) olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan bu farklılığın gruplar arasında rastlantısal olarak gerçekleşen yaş farklılığına bağlı olduğu düşünülmektedir (Mann-Whitney U testi, $p=0.040$). Organ disfonksiyonları açısından değerlendirildiğinde ise, ivIgGMA grubu hastalarında SOFA skoru 8.5 (2-18), MOD skoru 7 (1-17), kontrol grubu hastalarında da SOFA skoru 10 (3-15), MOD skoru 8 (3-13) hesaplanmıştır. Organ disfonksiyon skorları açısından her iki grup arasında çalışmaya dahil edildikleri ilk gün verileri açısından istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Hastaların ilk gün hemodinamik verileri incelendiğinde çalışma ve kontrol grubu hastalarının ortalama kan basıncının ortanca değerleri 63 mmHg olup, kontrol grubundaki hastaların ortalama kan basınçlarının (46-138 mmHg), çalışma grubu hastalarınınkine (50-97 mmHg) göre daha geniş aralıkta olduğu gözlenmiştir. Santral venöz basınç ivIgGMA grubunda 7 mmHg (4-18 mmHg), kontrol grubunda 8 mmHg (3-16 mmHg) olmak üzere benzer ölçülmüştür.

Tablo 4.6. Hastaların birinci gündeki kritik hastalık şiddeti, organ işlev bozukluğu skorları, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri

	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	Median	(min-maks)	Median	(min-maks)	
Hastalık şiddeti skorları					
APACHE II skoru	15	(6 - 25)	18	(12 - 37)	.04
SOFA skoru	8.5	(2 - 18)	10	(3 - 15)	.09
MOD skoru	7	(1 - 17)	8	(3 - 13)	.52
Hemodinamik veriler					
Ortalama kan basıncı mmHg	63	(50 - 97)	63	(46 - 138)	.96
Santral venöz basınç mmHg	7	(4 - 18)	8	(3 - 16)	.56
İnflamatuvar parametreler					
C-reaktif protein mg/L	92	(13 - 310)	125	(24 - 400)	.49
Prokalsitonin ng/mL	9.5	(0.2 - 63)	4.2	(0.3 - 180)	.73
Lökosit $\times 10^3/mm^3$	11	(0.3 - 33.5)	11	(0.1 - 35.1)	.97
Biyokimyasal parametreler					
Kreatinin mg/dL	0.9	(0.4 - 4.5)	0.9	(0.2 - 3.9)	.86
Total bilirubin mg/dL	1.1	(0.3 - 19)	0.8	(0.3 - 14.4)	.71
Kanama profili parametreleri					
INR	1.2	(0.8 - 2.8)	1.4	(1.1 - 2.3)	.07
aPTT s	31	(21 - 66)	35	(22 - 55)	.85
Trombosit $\times 10^3/mm^3$	179	(11 - 1090)	152	(5 - 442)	.62
AKG parametreleri					
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	190	(54 - 357)	210	(66 - 526)	.66
Laktat mg/dL	2.3	(0.4 - 19)	2.2	(1.3 - 34)	.50
Bikarbonat mg/dL	22	(15 - 34)	21.8	(14 - 36)	.76
Baz eksiği mEq/L	-3	[-10 - (+12)]	-3.5	[-14 - (+13)]	.43

Veri dağılımlarının asimetrik olması nedeniyle median (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır.

Kısaltmalar: APACHE: akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme, SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirme, MOD: çoklu organ işlev bozukluğu, INR: uluslararası normalize edilmiş oran, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AKG: arteriyel kan gazı

İlk günün inflamatuvar parametreleri bakımından ivIgGMA grubu hastalarının venöz kan CRP ve PCT düzeylerinin ortanca değerleri sırasıyla; 92 mg/L (13-310 mg/L) ve 9.5 ng/mL (0.2-63 ng/mL) saptanırken, kontrol grubu hastalarında CRP düzeyi 125 mg/L (24-400 mg/L), PCT düzeyi 4.2 ng/mL (0.3-180 ng/mL) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı

olmadığı görülmüştür. Lökosit düzeyleri ise her iki grupta $11 \times 10^3/\text{mm}^3$ olmak üzere benzer ölçülmüştür.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların çalışmaya dahil edildikleri ilk güne ait kreatinin ve total bilirubini içeren biyokimyasal parametreleri ile INR, aPTT ve trombosit sayılarından oluşan kanama pıhtılaşma profili parametrelerinin ortanca (min-maks) değerleri de Tablo 4.6'da yer almakta olup, söz konusu veriler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmanın ilk gününe ait arteriyel kan gazı parametreleri incelendiğinde, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ortanca değeri ivIgGMA grubu hastalarında 190 mmHg (54-357 mmHg), kontrol grubunda ise 210 mmHg (66-526 mmHg) olarak hesaplanmış olup, kontrol grubu hastalarının $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının daha geniş bir aralıkta bulunduğu gözlenmekle beraber, farklılık istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır. İlk günün laktat, bikarbonat ve baz eksiği düzeyleri gibi diğer arteriyel kan gazı parametreleri de gruplar arasında benzer bulunmuştur.

4.3. Hastalara uygulanan standart tedaviler

Her iki grubun hastalarına da yoğun bakımda kaldıkları süreç boyunca uygulanan standart sepsis tedavileri Tablo 4.6'da sunulmuştur. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tamamı invazif mekanik ventilasyon tedavisi almıştır. Çalışma grubu hastalarının 17'sinde (%68), kontrol grubu hastalarının ise 23'ünde (%92) vazopressör tedaviye ihtiyaç duyulmuş olup, kristalloid ve kolloidlerle yapılan yeterli intravenöz volüm replasmanlarına rağmen kontrol grubundaki vazopressör tedavi gereksiniminin, ivIgGMA grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Pearson Chi-Square Testi, $p=0.034$).

Çalışma grubu hastalarının 16'sına (%64), kontrol grubu hastalarının da 11'ine (%44) plazmaferez işlemi uygulanmış, hemodiyafiltrasyon, hemofiltrasyon ve hemodiyaliz gibi renal replasman tedavi gereksinimleri de gruplar arasında benzer

bulunmuştur. İntravenöz kortikosteroid, intravenöz sedasyon ve düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon tedavileri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.7. Hastalara uygulanan standart tedaviler

Standart tedaviler	ivIgGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		p
	%	n	%	n	
İnvazif MV tedavisi	100	25	100	25	1
Vazopressör tedavi	68	17	92	23	.03
Plazmaferez	64	16	44	11	.15
Hemodiyafiltrasyon	28	7	24	6	.74
Hemofiltrasyon	8	2	-	-	.49
Hemodiyaliz	12	3	28	7	.15
İv kortikosteroid	48	12	44	11	.77
İv sedasyon	40	10	32	8	.55
DMAH tedavisi	96	24	96	24	1
ES replasmanı	80	20	100	25	.05
TDP replasmanı	44	11	60	15	.25
Trombosit replasmanı	24	6	28	7	.74

Kısaltmalar: MV: mekanik ventilasyon, İv: intravenöz, DMAH: düşük moleküler ağırlıklı heparin, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma

Taze donmuş plazma ve trombosit replasmanı tedavi gereksinimleri her iki grupta dengeli bulunurken, kontrol grubu hastalarının tamamında (%100), ivIgGMA grubu hastalarının ise 20'sinde (%80) eritrosit süspansiyonu ile replasman tedavisine gereksinim duyulmuştur. Eritrosit süspansiyonu ihtiyacı açısından gözlenen bu farklılık istatistiksel öneme ulaşmamıştır (Fischer's Exact test, $p=0.05$).

Raslantısal olarak gerçekleşen yaş farkına bağlı APACHE II skoru ve antibiyoterapi uygunluklarındaki farklılık haricinde, yoğun bakıma kabullerinde elde edilen demografik ve medikal veriler ile çalışmanın birinci gününe ait klinik bulguları açısından her iki tedavi grubunun homojen olduğu kanaatine varılmıştır.

4.4. Çalışmanın primer klinik sonuçları

Çalışmanın primer klinik sonuçları; her iki tedavi yaklaşımının, tüm nedenlere bağlı ve sepsisin evreleri, hastaların yoğun bakım ünitesine kabul nedenleri, antibiyoterapilerinin uygunluğu ile ilişkili genel, 28 günlük yoğun bakım ve hastane mortaliteleri açısından karşılaştırılmasını kapsamaktadır. Bu araştırmada *yoğun bakıma kabul nedeni ve antibiyoterapi uygunluğu* mortaliteyi etkileyen 2 bağımsız faktör olarak tespit edildi. Çalışma grubunda rölatif mortalite azalmasının %30 ve üzerinde saptanması klinik olarak anlamlı kabul edildi.

4.4.1. Tüm nedenler ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tüm nedenlere bağlı genel ve 28 günlük yoğun bakım ünitesi ve hastane mortaliteleri ile mortalite oranlarının mutlak farkı %95 güven aralığı limitleriyle birlikte Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Tüm nedenli 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=25)		Kontrol grubu (n=25)		Fark*	Güven aralığı %95		p
	%	n	%	n		Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	28	7	32	8	4	-21.3	29.3	.75
Hastane	48	12	56	14	8	-19.6	35.6	.57
Genel mortalite								
YBÜ	48	12	52	13	4	-23.6	31.6	.77
Hastane	48	12	56	14	8	-19.6	35.6	.57

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Yirmi sekiz günlük yoğun bakım takibi süreci içerisinde tüm nedenlere bağlı olarak, ivIgGMA grubundaki hastaların 7’si (%28), kontrol grubu hastalarının ise 8’i (%32) kaybedilmiştir. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük yoğun bakım mortaliteleri açısından, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Pearson Chi-square testi, $p=0.758$). Çalışma grubunda

saptanan %12.5 oranındaki rölâtif mortalite azalması da klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (rölâtif risk [RR], 0.87; %95 güven aralığı [CI], 0.37-2.04). Tüm nedenlere bağlı 28 günlük hastane mortalitesi, ivIgGMA grubunda %48, kontrol grubunda ise %56 saptanmış olup, farklılığın istatistiksel öneminin olmadığı görülmüştür (Pearson Chi-Square testi, $p=0.571$). Çalışma grubunda rölâtif olarak mortalite %14,2 oranında daha az olmakla beraber, farklılık klinik ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (RR, 0.85; %95 CI, 0.50-1.46). Tüm nedenlere bağlı genel yoğun bakım mortalitesi, ivIgGMA grubunda %48, kontrol grubunda %52 olarak gerçekleşmiş olup, istatistiksel ve klinik olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Pearson Chi-Square testi, $p=0.777$; RR, 0.92; %95 CI, 0.53-1.60). Tüm nedenlere bağlı genel hastane mortalitesi ise ivIgGMA grubunda %48, kontrol grubunda %56 saptanmıştır, istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Pearson Chi-Square testi, $p=0.571$; RR, 0.85; %95 CI, 0.5-1.46).

4.4.2. Sepsis evreleri ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların septik şok ilişkili mortalite oranları ve bu oranların mutlak farkı %95 güven aralığı limitleriyle birlikte Tablo 4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Septik şok ilişkili 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=20)		Kontrol grubu (n=22)		Fark*	Güven aralığı %95		<i>p</i>
	%	n	%	n	%	Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	35	7	36.4	8	1,4	-27.6	30.4	.92
Hastane	60	12	59.1	13	-0.9	-30.6	28.8	.95
Genel mortalite								
YBÜ	60	12	54.5	12	-5.5	-35.4	24.3	.72
Hastane	60	12	59.1	13	-0.9	-30.6	28.8	.95

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Çalışma grubunda septik şok tanısı alan 20 hastanın 7'si (%35), kontrol grubunda ise 22 hastanın 8'i (%36.4) yoğun bakımda tedavi aldıkları 28 gün içinde septik şok nedeniyle eksitus olmuştur. Septik şok ilişkili 28 günlük yoğun bakım mortaliteleri açısından gruplar arasında anlamlı klinik ve istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (Pearson Chi-Square testi, $p=0.927$; RR, 0.96; %95 CI, 0.42-2.17). Septik şok tanısı alan hastaların yoğun bakımdan servise taburcu edildikten itibaren başlayan 28 günlük takiplerinde, ivIgGMA grubundaki hastaların %60'ı, kontrol grubundaki hastaların %59,1'i hayatını kaybetmiştir ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (Pearson Chi-Square testi, $p=0.952$; RR, 1.01; %95 CI, 0.61-1.67). Çalışma grubunda septik şok tanısı alan 20 hastanın 12'si (%60), kontrol grubunda ise 22 hastanın 12'si (%54,5) yoğun bakım ünitesinde eksitus olmuştur. Her iki grubun mortalite oranları arasında klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Pearson Chi-Square testi, $p=0.721$; RR, 1.10; %95 CI, 0.65-1.85). Septik şok tanısı alan ivIgGMA grubu hastalarında genel hastane mortalitesi %60, kontrol grubunda ise bu oran %59,1 olarak benzer tespit edilmiştir (Pearson Chi-Square testi, $p=0.952$; RR, 1.01; %95 CI, 0.61-1.67).

Elde edilen sonuçlara göre; klinik olarak anlamlı bulunmayan 28 günlük yoğun bakım mortalitesindeki minimal azalmayla birlikte, septik şoku olan hastalarda ivIgGMA tedavisinin mortaliteyi azaltma yönünde fayda sağlamadığı gözlenmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların MODS ile ilişkili mortalite oranları ve bu oranların mutlak farkı Tablo 4.10'da sunulmuştur. Çalışma grubunda MODS tanısı alan 18 hastanın 6'sı (%33.3), kontrol grubunda ise MODS tanısı alan 19 hastanın 8'i (%42.1) 28 günlük yoğun bakım süreci içinde kaybedilmiştir. Çalışma grubunda gözlenen %8.8 oranındaki mutlak mortalite azalması istatistiksel olarak belirgin bulunmamıştır (%95 CI, -22.2-39.8). MODS ilişkili 28 günlük yoğun bakım mortalitesi açısından, ivIgGMA grubunda rölatif olarak %20.9 oranında tespit edilen mortalite azalması istatistiksel ve klinik öneme ulaşmamıştır (Pearson Chi-Square testi, $p=0.582$; RR, 0.79; %95 CI, 0.34-1.83).

Tablo 4.10. MODS ilişkili 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=19)		Fark*	Güven aralığı %95		p
	%	n	%	n		Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	33.3	6	42.1	8	8.8	-22.2	39.8	.58
Hastane	55.6	10	68.4	13	12.8	-18.2	43.8	.42
Genel mortalite								
YBÜ	55.6	10	63.2	12	7.6	-23.9	39.1	.63
Hastane	55.6	10	68.4	13	12.8	-18.2	43.8	.42

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

MODS ilişkili 28 günlük ve genel hastane mortalitesi ivIgGMA grubunda %55.6, kontrol grubunda %68.4 saptanmıştır. Çalışma grubunun mutlak mortalitesi kontrol grubundan %12.8 oranında daha az bulunmakla beraber, farklılığın anlamlı olmadığı görülmüştür (Pearson Chi-Square testi, $p=0.420$; %95 CI, -18.2-43.8). ivIgGMA grubunun mortalitesi, kontrol grubuna kıyasla %18,7 daha az olmakla beraber farklılık klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (RR, 0.81; %95 CI, 0.48-1.35). Yoğun bakımda tedavi edildikleri süre içinde MODS tanısı alan çalışma grubu hastalarının genel yoğun bakım mortalitesi %55.6, kontrol grubu hastalarının %63.2 olmak üzere birbirlerine yakın bulunmuştur (Pearson Chi-Square testi, $p=0.638$; RR, 0.88; %95 CI, 0.51-1.50).

Bu sonuçlara göre; MODS olan hastalarda ivIgGMA tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi klinik ve istatistiksel açıdan anlam kazanmamıştır.

4.4.3. Kabul nedeni ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite

Çalışma grubu hastalarının 10'u medikal kaynaklı hastalıklar nedeniyle, 15'i cerrahi bir işlem neticesinde, kontrol grubu hastalarının ise 16'sı medikal, 9'u cerrahi bir nedenden dolayı yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Her iki grupta medikal nedenlere bağlı olarak yoğun bakımda tedavi edilen hastaların mortalite oranları ve bu oranların mutlak farkı Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Medikal nedenli kabulde 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=10)		Kontrol grubu (n=16)		Fark*	Güven aralığı %95		p
	%	n	%	n		Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	30	3	37.5	6	7.5	-29.5	44.5	1
Hastane	40	4	68.8	11	28.8	-9.1	66.7	.22
Genel mortalite								
YBÜ	40	4	68.8	11	28.8	-9.1	66.7	.22
Hastane	40	4	68.8	11	28.8	-9.1	66.7	.22

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Medikal nedenlere bağlı olarak yoğun bakıma kabul edilen ivIgGMA grubundaki 10 hastanın 3'ü (%30), kontrol grubunda ise 16 hastanın 6'sı (%37.5) 28 günlük yoğun bakım tedavisi sürecinde kaybedilmiştir. Çalışma grubunun medikal nedenlere bağlı 28 günlük yoğun bakım mortalitesi rölatif olarak kontrol grubuna göre %20 daha az olmakla birlikte, farklılık istatistiksel ve klinik olarak anlam kazanmamıştır (Fischer's Exact test, $p=1$; RR, 0.80; %95 CI, 0.25-2.49).

Hastaların yoğun bakımdan taburcu edildikten sonraki 28 günlük servis takipleri süreci içerisinde ivIgGMA grubunda 1, kontrol grubunda ise 5 hasta daha eksitus olmuştur. Çalışma grubunda 28 günlük hastane mortalitesi %40, kontrol grubunda ise %68.8 oranında gerçekleşirken, ivIgGMA grubunda %28.8 oranında tespit edilen mutlak mortalite azalması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (%95 CI, -9.1-66.7). Çalışma grubundaki hastalarda tespit edilen %41.8 oranındaki rölatif mortalite azalmasının da istatistiksel olarak belirgin olmadığı görülmüştür (Fischer's Exact test, $p=0.228$; RR, 0.58; %95 CI, 0.25-1.33). Yoğun bakım ve hastane genel mortaliteleri de benzer bulunmuştur. Klinik olarak ise anlamlı saptanan bu farklılığa göre; medikal nedenlere bağlı olarak yoğun bakıma kabul edilen 3 hastaya ivIgGMA tedavisi uygulandığında, 1 hasta daha yoğun bakımdan servise çıkarılabilir ve hastaneden sağ olarak taburcu edilebilir sonucu çıkmıştır (NNT=3.4).

Her iki grupta cerrahi işlem sonrasında yoğun bakıma kabul edilen hastaların mortalite oranları ve bu oranların mutlak farkı Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Cerrahi nedenli kabulde 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=15)		Kontrol grubu (n=9)		Fark* %	Güven aralığı %95		p
	%	n	%	n		Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	26.7	4	22.2	2	-4.5	-39.6	30.6	1
Hastane	53.3	8	33.3	3	-20	-59.8	19.8	.42
Genel mortalite								
YBÜ	53.3	8	22.2	2	-31.1	-68.1	5.9	.21
Hastane	53.3	8	33.3	3	-20	-59.8	19.8	.42

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Cerrahi nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen ivIgGMA grubu hastalarında 28 günlük yoğun bakım mortalitesi %26.7, kontrol grubu hastalarında %22.2 oranında benzer olarak gerçekleşmiştir (Fischer’s Exact test, $p=1$; RR, 1.20; %95 CI, 0.27-5.28). Cerrahi nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen hastalardan ivIgGMA grubunda olanlarda genel ve 28 günlük hastane mortalitesi %53.3, kontrol grubunda olanlarda ise %33.3 oranında bulunmuştur. Çalışma grubunda bu mortaliteler %20 daha fazla olmakla beraber, istatistiksel öneme ulaşmamıştır (%95 CI, -59.8-19.8). İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte ivIgGMA grubunun genel ve 28 günlük hastane mortalitesi kontrol grubuna göre rölatif olarak %37.5 daha fazla tespit edilmiştir (Fischer’s Exact test, $p=0.423$; RR, 1.60; %95 CI, 0.56-4.51). Çalışma grubunda cerrahi nedenler ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen 15 hastanın 8’i (%53.3), kontrol grubundaki 9 hastanın 2’si (%22.2) yoğun bakımda eksitus olmuştur. ivIgGMA tedavisi alan grupta yoğun bakım mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber, mutlak olarak %31.1 daha fazla gözlenmiştir (%95 CI, -68.1-5.9). Yine anlamlı olmamakla birlikte çalışma grubunun yoğun bakım mortalitesi rölatif olarak kontrol grubuna göre %58.3 oranında daha yüksek bulunmuştur (Fischer’s Exact test, $p=0.210$; RR, 2.4; %95 CI, 0.64-8.90).

Mortalite verileri incelendiğinde; ivIgGMA tedavisinin cerrahi nedenlere bağlı olarak yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda mortaliteyi azaltıcı klinik etkisinin olmadığı görülmüştür.

4.4.4. Antibiyoterapi uygunluğu ile ilişkili 28 günlük ve genel mortalite

Araştırma protokolünde tanımlanan uygun antibiyoterapi koşullarını, ivIgGMA grubu hastalarının 12'sinin, kontrol grubu hastalarının ise 19'unun taşıdığı gözlenmiştir. Çalışma grubunda 13 hastanın, kontrol grubunda 6 hastanın antibiyoterapileri "uygun antibiyoterapi" tanımlamasının dışında kalmış ve yetersiz olarak kaydedilmiştir.

Her iki grubun antibiyoterapileri uygun saptanan hastalarının mortalite oranları ve bu oranların mutlak farkı %95 güven aralığı limitleriyle birlikte Tablo 4.13'de sunulmuştur.

Tablo 4.13. Uygun antibiyoterapide 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=12)		Kontrol grubu (n=19)		Fark*	Güven aralığı %95		p
	%	n	%	n		Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	0	0	36.8	7	36.8	15.1	58.4	.02
Hastane	25	3	63.2	12	38.2	5.4	70.9	.03
Genel mortalite								
YBÜ	25	3	57.9	11	32.9	-0.1	65.9	.07
Hastane	25	3	63.2	12	38.2	5.4	70.9	.03

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Yirmi sekiz günlük yoğun bakım tedavisi sürecinde antibiyotik tedavisi uygun olan ve ivIgGMA tedavisi verilen 12 hastanın hiç biri yaşamını yitirmemiştir. Buna karşın antibiyotiği uygun olan 19 kontrol grubu hastasından 7'si (%36.8) bu süreçte eksitus olmuştur. Antibiyoterapinin uygun olması koşuluyla, ivIgGMA

tedavisi, 28 günlük yoğun bakım mortalitesinde mutlak olarak %36.8 oranında belirgin bir azalma yapmıştır ve saptanan bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (%95 CI, 15.1-58.4). Uygun antibiyoterapi ile birlikte, ivIgGMA tedavisi 28 günlük yoğun bakım mortalitesini azaltmada %100 etkindir ve bu etkinliğin istatistiksel ve klinik olarak da belirgin olduğu tespit edilmiştir (Fischer's Exact test, $p=0.026$). Yaklaşık olarak 3 hastaya uygun antibiyoterapiyle birlikte ivIgGMA tedavisi uygulandığında 1 hastaya daha 28 günlük yoğun bakım sağ kalımı sağlanabilir sonucuna ulaşılmıştır (NNT=2.7).

Antibiyotik kullanımı uygun olan her iki tedavi kolunun yoğun bakımdan taburcu edildikten sonraki 28 günlük takip sürecinde, ivIgGMA grubunun 12 hastasından 3'ü (%25), kontrol grubunun 19 hastasından 5'i daha (toplam 12 hasta, %63.2) hayatını kaybetmiştir. Yirmi sekiz gün sonrasında sağ kalan hastaların aynı zamanda hastaneden de taburcu edilebildikleri gözlenmiştir. Uygun antibiyotikle birlikte uygulanan ivIgGMA tedavisi genel ve 28 günlük hastane mortalitesinde %38.2 oranında mutlak azalma sağlamıştır ve bu farklılık istatistiksel ve klinik açıdan da anlamlı tespit edilmiştir (%95 CI, 5.4-70.9). ivIgGMA tedavisi, antibiyotik kullanımı uygun olmasına rağmen kontrol grubunda verilen standart sepsis tedavisine kıyasla, 28 günlük ve genel hastane mortalitesini %60.4 oranında azaltmıştır. Klinik olarak anlamlı saptanan bu farklılık, istatistiksel açıdan da anlamlı saptanmakla beraber, istatistiksel önemi düşük bulunmuştur (Pearson Chi-Square testi, $p=0.038$; RR, 0.39; %95 CI, 0.14-0.98). Yaklaşık olarak 3 hastaya uygun antibiyoterapiyle birlikte ivIgGMA tedavisi uygulandığında bu hastalardan 1'i 28 gün boyunca hastanede yaşatılabilir ve hastaneden sağ olarak taburcu edilebilir sonucuna ulaşılmıştır (NNT=2.6).

Uygun antibiyoterapiyle birlikte uygulanan ivIgGMA tedavisi %32.9 oranında genel yoğun bakım mortalitesinde mutlak azalma sağlamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%95 CI, -0.1-65.9). Kontrol grubuna göre ivIgGMA grubunda saptanan %56.8 oranındaki rölatif yoğun bakım mortalitesi azalması istatistiksel öneme ulaşmamıştır (Pearson Chi-Square testi, $p=0.073$; RR, 0.43; %95 CI, 0.15-1.23). Klinik olarak ise anlamlı saptanan bu farklılığa göre;

uygun bir antibiyoterapiyle birlikte 3 hastaya ivIgGMA tedavisi uygulandığında, 1 hastanın yoğun bakım ölümü engellenebilir sonucuna varılmıştır (NNT=3.0).

Tablo 4.14’de yetersiz antibiyotik kullanımı durumunda her iki grupta gözlenen mortalite oranları sunulmuştur.

Tablo 4.14. Yetersiz antibiyoterapide 28 günlük ve genel mortalite

	ivIGMA grubu (n=13)		Kontrol grubu (n=6)		Fark*	Güven aralığı %95		p
	%	n	%	n		Alt limit	Üst limit	
28 gün mortalite								
YBÜ	53.8	7	16.7	1	-37.1	-77.4	3.2	.17
Hastane	69.2	9	33.3	2	-35.9	-81.1	9.3	.31
Genel mortalite								
YBÜ	69.2	9	33.3	2	-35.9	-81.1	9.3	.31
Hastane	69.2	9	33.3	2	-35.9	-81.1	9.3	.31

*ivIgGMA ve kontrol gruplarına ait mortalite oranlarının mutlak farkı (%95 güven aralığı)
Kısaltmalar: YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Her iki grubun antibiyoterapileri yetersiz saptanan kolunda, ivIgGMA tedavisi uygulanan 13 hastanın 7’si (%53.8), standart sepsis tedavisi uygulanan 6 hastanın 1’i (%16.7) 28 günlük yoğun bakım tedavi sürecinde kaybedilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte 28 günlük yoğun bakım mortalitesi ivIgGMA grubunda mutlak olarak %37.1 daha yüksek bulunmuştur (%95 CI, -77.4-3.2). Yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, söz konusu mortalite, kontrol grubundan rölaf olarak %68.9 oranında daha yüksek izlenmiştir (Fischer’s Exact test, $p=0.177$; RR, 3.2; %95 CI, 0.50-20.7).

Her iki tedavinin antibiyoterapilerinin yetersiz olarak tespit edildiği alt gruplarında, genel yoğun bakım ünitesi ve hastane mortalitesi ivIgGMA uygulananlarda %69.2, standart sepsis tedavisi verilenlerde ise %33.3 oranında gerçekleşmiş olup, ivIgGMA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mutlak olarak %35.9 daha yüksek bulunmuştur (%95 CI, -81.1-9.3). Yine bu mortaliteler, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, ivIgGMA

grubunda kontrol grubuna göre rölâtif olarak %51.8 oranında yüksek saptanmıştır (Fischer's Exact test, $p=0.319$; RR, 2.07; %95 CI, 0.63-6.81). Yirmi sekiz günlük hastane mortalitesi de benzer bulunmuştur.

Elde edilen klinik ve istatistiksel sonuçlara göre; ivIgGMA'nın, yetersiz antibiyoterapi ile birlikte uygulanmasının mortaliteyi azaltmadığı saptanmıştır.

4.5. Çalışmanın sekonder klinik sonuçları

Araştırmanın sekonder amaçları; her iki tedavinin hastaların, sağ kalım oranları, beklenen ortalama yaşam süreleri, sepsis evreleri, hastane, yoğun bakım ünitesinde kalış ve tedavi ihtiyacı süreleri, kritik hastalığın şiddetini yansıtan APACHE II skoru, organ disfonksiyon skorları (SOFA, MODS) ile CRP ve PCT gibi inflamatuvar parametreler açısından karşılaştırılmasını kapsamaktadır.

4.5.1. Hastaların sağ kalımları

Çalışma ve kontrol gruplarının sepsis evrelerine bağlı olarak beklenen ortalama yaşam süreleri (ort \pm SD) Tablo 4.15'de sunulmuştur.

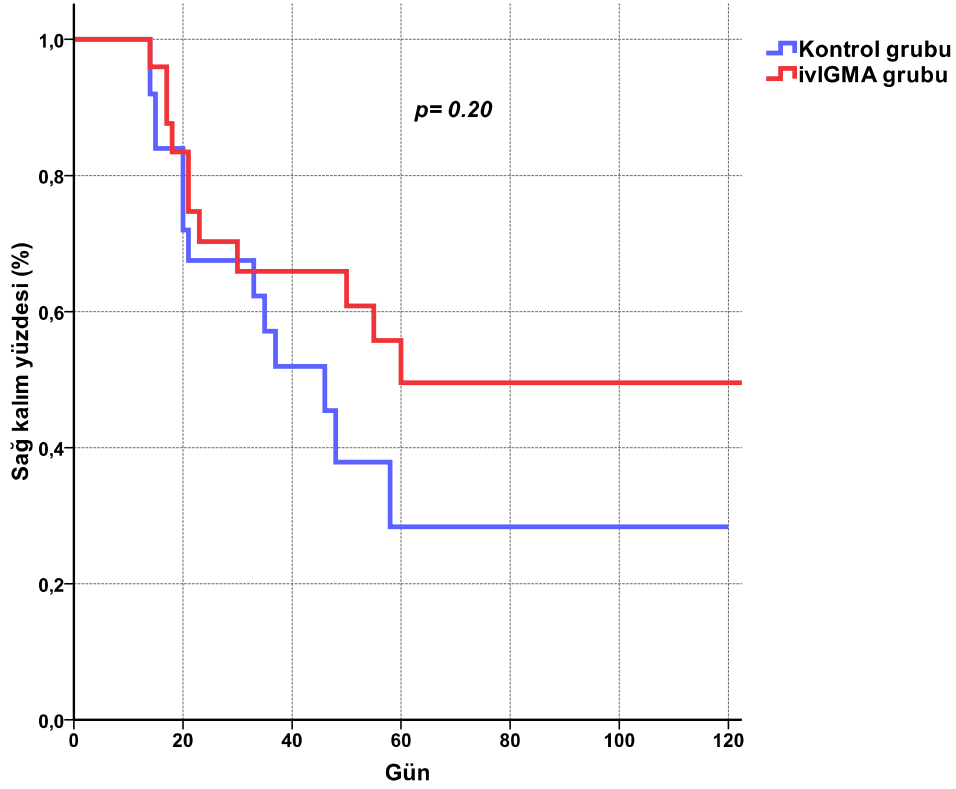
Araştırmaya dahil edilen tüm hastalar incelendiğinde; çalışma grubunda beklenen yaşam süresi ortalama 135 ± 24 gün, kontrol grubunda ise ortalama 57 ± 10 gün bulunmuştur. Çalışma grubunun beklenen ortalama yaşam süresi daha uzun saptanmakla birlikte, farklılık istatistiksel anlam kazanmamıştır (Log Rank analizi, $p=0.208$).

Tablo 4.15. Hastaların beklenen yaşam süreleri

	n	Yaşam süresi (gün)	Güven aralığı %95		p
		Ortalama ± SD	Alt limit	Üst limit	
Tüm hastalar					.20
ivIgGMA grubu	25	135 ± 24	88	182	
Kontrol grubu	25	57 ± 10	38	77	
Septik şok'a bağlı					.47
ivIgGMA grubu	20	106 ± 23	60	152	
Kontrol grubu	22	56 ± 10	36	76	
MODS'na bağlı					.16
ivIgGMA grubu	18	116 ± 26	66	166	
Kontrol grubu	19	49 ± 10	30	69	
Medikal nedenli kabulde					.19
ivIgGMA grubu	10	131 ± 45	43	221	
Kontrol grubu	16	41 ± 7	28	55	
Uygun antibiyoterapide					.004
ivIgGMA grubu	12	194 ± 30	134	254	
Kontrol grubu	19	51 ± 10	31	71	

Kısaltmalar: MODS: çoklu organ işlev bozukluğu sendromu

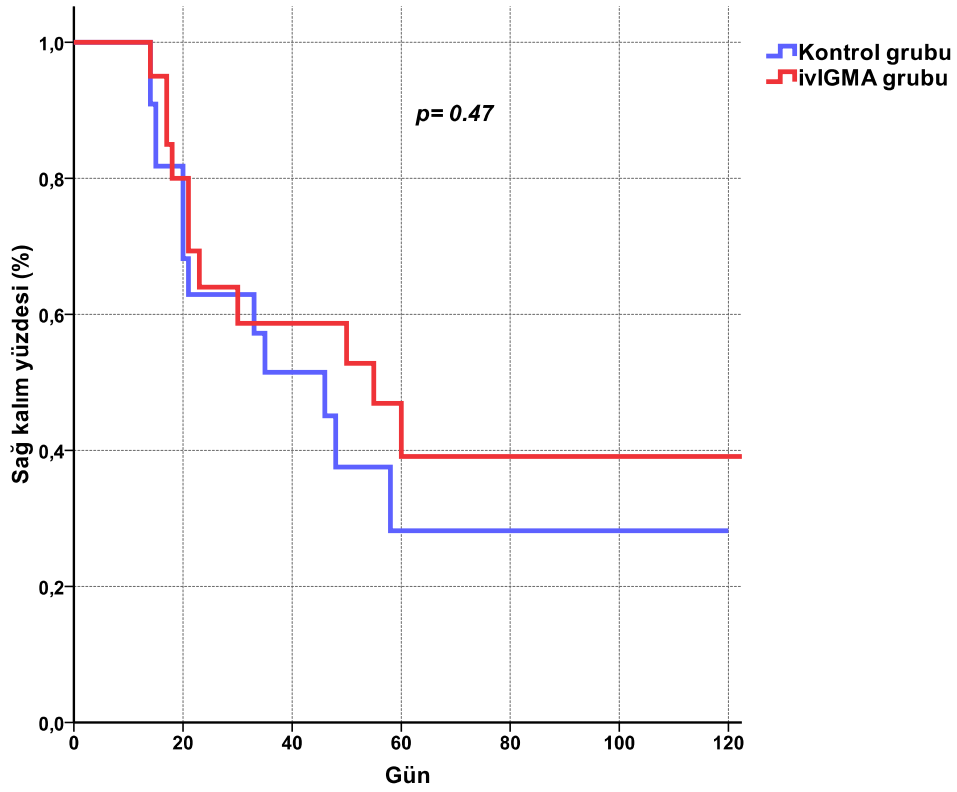
Şekil 4.1'de sunulan ivIgGMA grubu (n=25) ve kontrol grubu (n=25) hastalarının Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerine göre; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, yaklaşık 35. günden sonra kontrol grubu hastalarının sağ kalımlarında hızlı bir düşme gözlenmiştir. Şekil 4.1'deki çalışma grubu hastalarındaki benzer sağ kalım azalması, yaklaşık 50. günden sonra gerçekleşirken, 60. günden sonraki sağ kalımların ivIgGMA grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 4.1. Tüm hastalarının Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

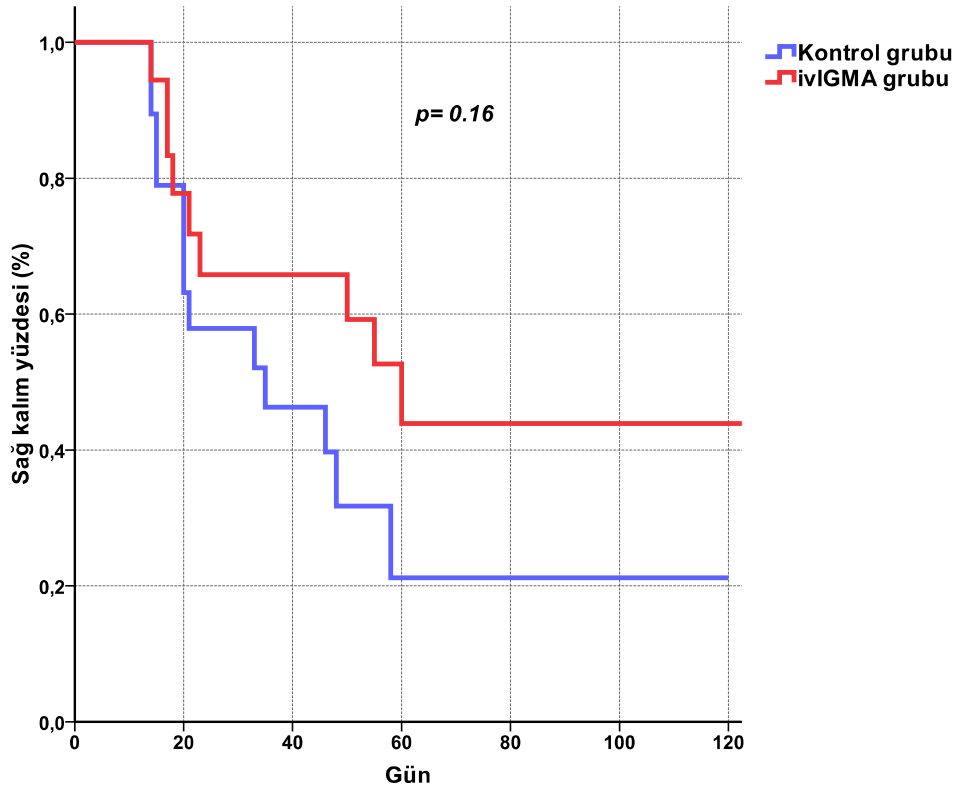
Septik şoka bağlı beklenen yaşam süresi, çalışma grubunda ortalama 106 ± 23 gün, kontrol grubunda ise 56 ± 10 gün olarak tespit edilmiştir. ivIgGMA grubunun septik şoka bağlı beklenen ortalama yaşam süresi daha uzun olmakla birlikte, farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Log Rank analizi, $p=0.470$).

Şekil 4.2’de sunulan septik şok tanısı alan ivIgGMA ($n=20$) ve kontrol grubu hastalarının ($n=22$) Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte 60. günden sonraki sağ kalımın ivIgGMA grubunda daha fazla olduğu görülmüştür.



Şekil 4.2. Septik şok bulunan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

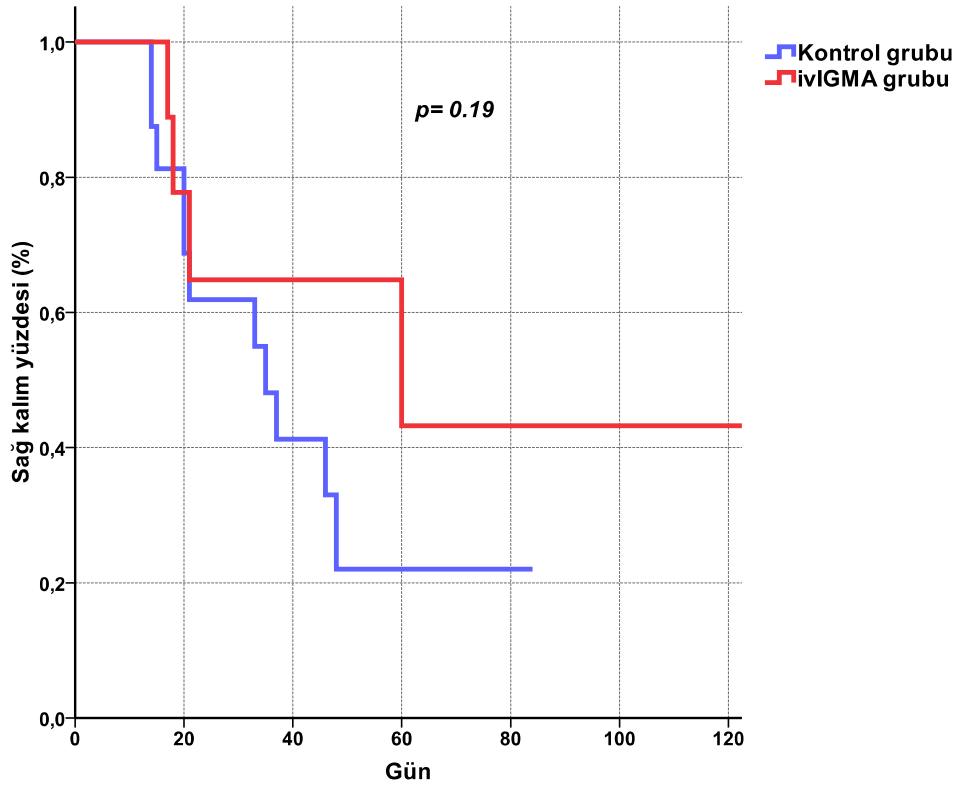
MODS tanısı alan ivIgGMA grubu hastalarının beklenen yaşam süresi ortalama 116 ± 26 gün, kontrol grubu hastalarının ise 49 ± 10 gün olup, ivIgGMA grubunda daha uzun saptanan beklenen yaşam süresi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Log Rank analizi, $p=0.160$). Şekil 4.3’de sunulduğu üzere, MODS tanısı alan ivIgGMA ($n=18$) ve kontrol grubu hastalarının ($n=19$) Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte ivIgGMA grubu hastalarının 60. günden sonraki sağ kalım oranının kontrol grubunun 2 katı olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.3. MODS bulunan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Medikal nedenlerle yoğun bakım ünitesine kabul edilen ivIgGMA grubu hastalarında (n=10) beklenen yaşam süresi ortalama 131 ± 45 gün, aynı nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen kontrol grubu hastalarında (n=16) ise; ortalama 41 ± 7 gün olarak bulunmuştur. Çalışma grubu hastalarının beklenen ortalama yaşam süresinin kontrol grubunun yaklaşık 3 katı olduğu görülmüştür. Gözlenen bu farklılık istatistiksel öneme ulaşmamıştır (Log Rank analizi, $p=0.195$).

Şekil 4.4’de medikal nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen her iki grubun hastalarının Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri sunulmuştur. Eğrilerde kontrol grubu hastalarının yaklaşık 35. ve 50. günler arasında izlenen sağ kalım oranlarındaki hızlı düşmenin, ivIgGMA grubu hastalarında gerçekleşmediği izlenmiştir. Sağ kalım oranında benzer düşme eğilimi, ivIgGMA grubunda daha geç gerçekleşmiş olmakla birlikte, bu 60. günden sonraki sağ kalım yüzdeleri kontrol grubundan daha yüksek seyretmiştir. Bu bulgular istatistiksel açıdan belirgin bulunmamıştır (Log Rank analizi, $p=0.195$).



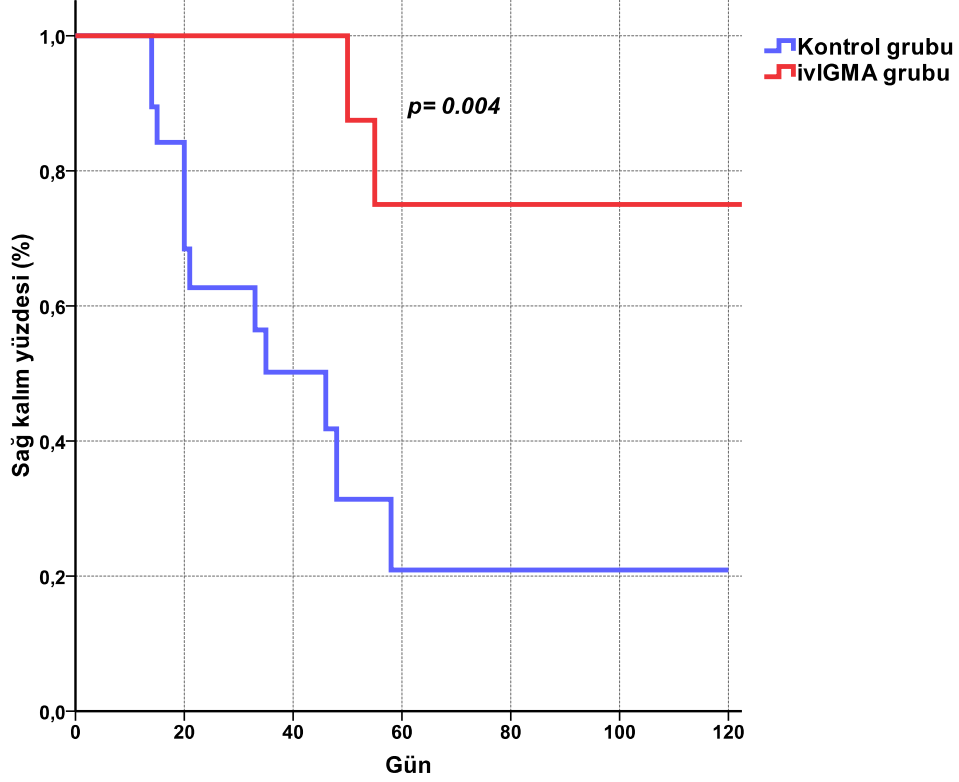
Şekil 4.4. Medikal nedenle kabulde hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Araştırma protokolünde belirlenen ilkelere göre; antibiyotik kullanımı uygun olarak kabul edilen ivIgGMA grubu hastalarının (n=12) beklenen ortalama yaşam süresi 194 ± 30 gün, kontrol grubu hastalarının (n=19) ise 51 ± 10 gün bulunmuştur. Çalışma grubu hastalarının beklenen ortalama yaşam süresinin, kontrol grubu hastalarının yaklaşık 4 katı olduğu görülmüştür. Gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Log Rank analizi, $p=0.004$).

Şekil 4.5’de her iki tedavi grubun antibiyoterapileri uygun tespit edilen hastalarının Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri sunulmuştur.

Şekil 4.5’de her iki tedavi grubuna ait hastalara uygun antibiyoterapi verilmesi durumunda, yaşam süreleri ve sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak belirgin farklılık izlenmiştir (Log Rank analizi, $p=0.004$). İntravenöz IgMA tedavisi uygulanan hastaların yaşam oranlarının, eğrinin tüm zaman noktalarında yüksek

seyrettiği ve kontrol grubu hastalarının sağ kalım eğrisinden belirgin olarak ayrıştığı gözlenmiştir.



Şekil 4.5. Uygun antibiyoterapide hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Kontrol grubu hastalarının sağ kalım oranlarında, yaklaşık olarak 2. haftadan sonra başlayan ve 50. güne kadar süren hızlı düşmenin ivIgGMA tedavisi uygulanan grupta izlenmediği kaydedilmiştir. ivIgGMA grubunda yaklaşık 50. günden sonra izlenen ılımlı sağ kalım azalmasının kontrol grubuna kıyasla daha kısa sürdüğü ve miktar olarak da daha az olduğu gözlenmiştir. Her iki tedavi yaklaşımına 2. aydan sonraki sağ kalım oranları açısından bakıldığında, ivIgGMA uygulanan hastaların sağ kalım oranlarının kontrol grubunun yaklaşık 4 katı olduğu dikkati çekmiştir.

4.5.2. Hastalık şiddeti ve organ disfonksiyon skorlarının seyri

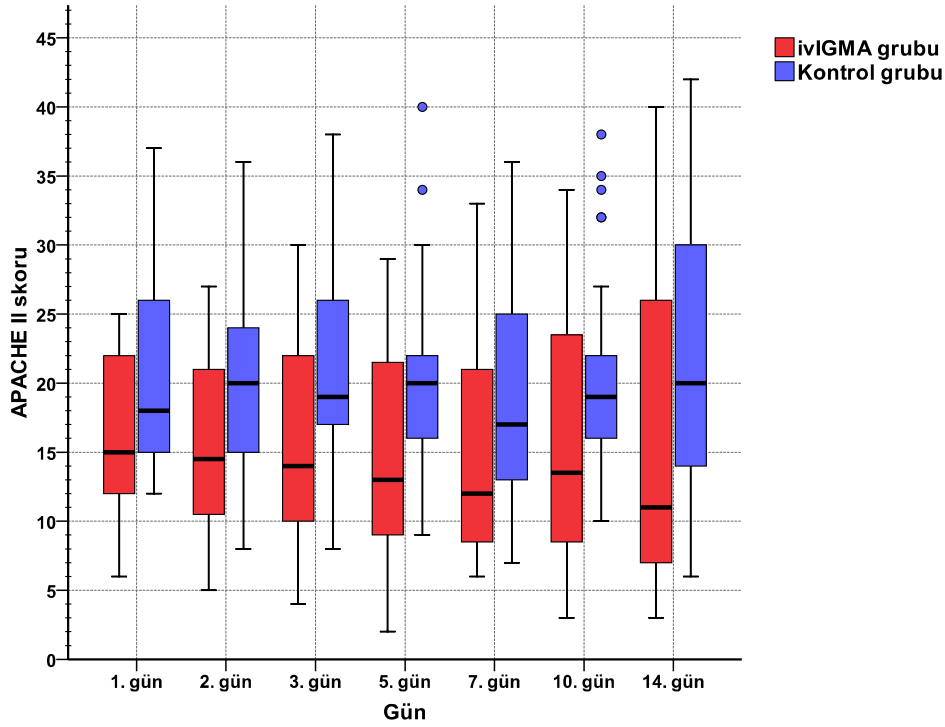
Çalışma (n=25) ve kontrol grubu (n=25) hastalarının 14 günlük takip sürecindeki, 1. 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. günlerinde hesaplanan APACHE II skorları, ortanca (min-maks) değerler olarak Tablo 4.16 ve Şekil 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Hastaların APACHE II skorlarının seyri

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün	10. gün	14. gün	p
ivIGMA (n=25)	15 (6-25)	14.5 (5-27)	14 (4-30)	13 (2-29)	12 (6-33)	13.5 (3-34)	11 (3-40)	.85
Kontrol (n=25)	18 (12-37)	20 (8-36)	19 (8-38)	20 (9-40)	17 (7-36)	19 (10-38)	20 (6-42)	.13

Veri dağılımlarının asimetrik olması nedeniyle ortanca (min-maks) değerler kullanılmıştır.

Her iki tedavi grubunun 1. gün APACHE II skorlarının anlamlı istatistiksel farklılık göstermesi nedeniyle, grupların 3. 5. ve 14. gün skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanan farklılıklar değerli bulunmamıştır (1. 3. 5. 14. gün APACHE II skorlarının gruplar arası karşılaştırılması; sırasıyla, Mann-Whitney U testi, $p_1=0.040$, $p_3=0.031$, $p_5=0.032$, $p_{14}=0.045$). Diğer günler açısından ise, her iki tedavi grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber Tablo 4.16 ve Şekil 4.6’da ivIgGMA grubu hastalarının APACHE II skorlarının 14. güne doğru gidildikçe azaldığı ve 14. gün APACHE II skorunun ilk güne göre ivIgGMA grubunda 4 puan azalarak 11’e düştüğü, kontrol grubunda ise düşme eğiliminin olmadığı izlenmiştir.



Şekil 4.6. Hastaların APACHE II skorlarının seyri

Boxplot grafiği: kutu içi çizgi; ortanca değer, kutu üst-alt çizgisi; %25-%75 persentil, kutu dışı üst-alt çizgi; uç nokta olmayan min-maks değer, renkli nokta; uç değer.

Çalışma (n=25) ve kontrol grubu (n=25) hastalarının 14 günlük takip sürecindeki, 1. 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. günlerinde hesaplanan SOFA skorları, ortanca (min-maks) değerler olarak Tablo 4.17 ve Şekil 4.7’de sunulmuştur.

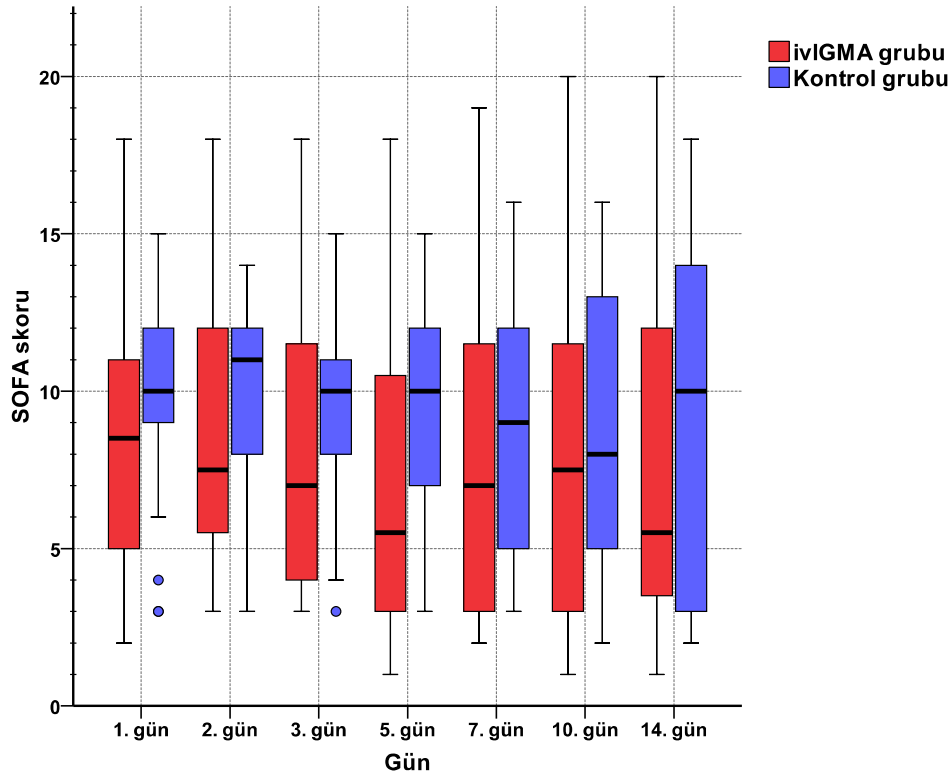
Tablo 4.17. Hastaların SOFA skorlarının seyri

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün	10. gün	14. gün	<i>p</i>
ivIGMA (n=25)	8.5 (2-18)	7.5 (3-18)	7 (3-18)	5.5 * (1-18)	7 (2-19)	7.5 (1-20)	5.5 + (1-20)	.01
Kontrol (n=25)	10 (3-15)	11 (3-14)	10 (3-15)	10 (3-15)	9 (3-16)	8 (2-16)	10 (2-18)	.61

Veri dağılımlarının asimetrik olması nedeniyle ortanca (min-maks) değerler kullanılmıştır.

* 1. gün ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$

+ 1. gün ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$



Şekil 4.7. Hastaların SOFA skorlarının seyri

Boxplot grafiği: kutu içi çizgi; ortanca değer, kutu üst-alt çizgisi; %25-%75 persentil, kutu dışı üst-alt çizgi; uç nokta olmayan min-maks değer, renkli nokta; uç değer.

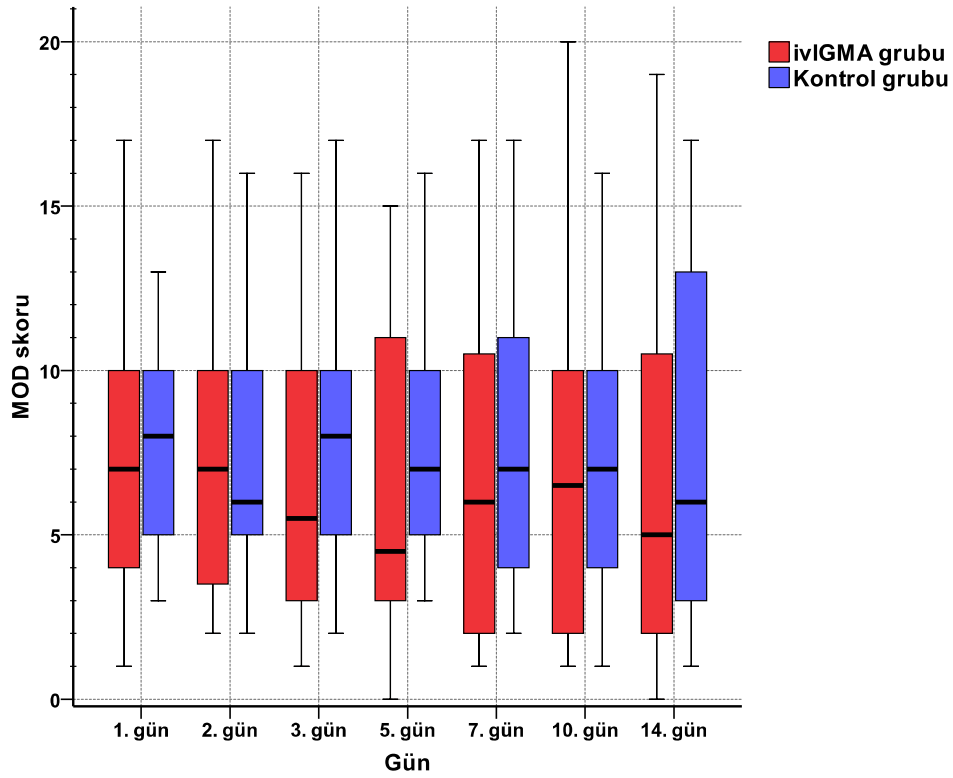
Belirlenen takip günlerinde hesaplanan SOFA skorları açısından ivIgGMA ve kontrol grubu hastaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte Tablo 4.17 ve Şekil 4.7’de görüldüğü gibi, ivIgGMA grubunda SOFA skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü izlenmiştir (Friedman testi, $p=0.017$). ivIgGMA uygulanan hastaların 5. ve 14. gün SOFA skorlarının 1. güne göre 3 puan azaldığı görülürken, kontrol grubunun bu günlerdeki SOFA skorları arasında bir değişimin olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışma (n=25) ve kontrol grubu (n=25) hastalarının 14 günlük takip sürecindeki, 1. 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. günlerinde hesaplanan MOD skorları, ortanca (min-maks) değerler olarak Tablo 4.18 ve Şekil 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Hastaların MOD skorlarının seyri

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün	10. gün	14. gün	p
ivIGMA (n=25)	7 (1-17)	7 (2-17)	5.5 (1-16)	4.5 (0-15)	6 (1-17)	6.5 (1-20)	5 (0-19)	.72
Kontrol (n=25)	8 (3-13)	6 (2-16)	8 (2-17)	7 (3-16)	7 (2-17)	7 (1-16)	6 (1-17)	.70

Veri dağılımlarının asimetrik olması nedeniyle ortanca (min-maks) değerler kullanılmıştır.



Şekil 4.8. Hastaların MOD skorlarının seyri

Boxplot grafiği: kutu içi çizgi; ortanca değer, kutu üst-alt çizgisi; %25-%75 persentil, kutu dışı üst-alt çizgi; uç nokta olmayan min-maks değer.

Belirlenen takip günlerinde hesaplanan MOD skorları açısından ivIgGMA ve kontrol grubu hastaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Her iki tedavi grubu kendi içlerinde değerlendirildiğinde de 1. güne göre gerçekleşen MOD skoru değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Antibiyoterapileri uygun olan ivIgGMA ve kontrol grubu hastalarının 14 günlük takip sürecindeki, 1. 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. günlerinde hesaplanan SOFA skorları, ortanca (min-maks) değerler olarak Tablo 4.19’da sunulmuştur.

Tablo 4.19. Uygun antibiyoterapide hastaların SOFA skorlarının seyri

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün	10. gün	14. gün	p
ivIGMA (n=12)	8 (3-11)	7 (3-12)	6 (3-15)	4 * (1-15)	4 + (2-12)	6 (1-12)	5 (2-12)	.006
Kontrol (n=19)	10 (3-15)	11 (3-14)	11 (3-15)	11 (3-15)	9 (3-15)	8 (2-16)	11 (2-16)	.44

Veri dağılımlarının asimetrik olması nedeniyle ortanca (min–maks) değerler kullanılmıştır.

* 1. gün ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$

+ 1. gün ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$

Uygun antibiyoterapi alan her iki tedavi grubunun 1. gün SOFA skorlarının anlamlı istatistiksel farklılık göstermesi nedeniyle, grupların 2. 3. 5. ve 7. gün skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanan farklılıklar değerli bulunmamıştır (1. 2. 3. 5. 7. gün APACHE II skorlarının gruplar arası karşılaştırılması; sırasıyla, Mann-Whitney U testi, $p_1=0.014$, $p_2=0.025$, $p_3=0.012$, $p_5=0.005$, $p_7=0.032$). Diğer günler açısından ise, her iki tedavi grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte uygun antibiyoterapi alan her iki grup incelendiğinde Tablo 4.19’da görüldüğü gibi, ivIgGMA grubunda SOFA skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü izlenmiştir (Friedman testi, $p=0.006$). Uygun antibiyotikle birlikte ivIgGMA uygulanan hastaların 5. ve 7. gün SOFA skorlarının 1. güne göre 4 puan azaldığı görülürken, kontrol grubunun bu günlerdeki SOFA skorları arasında anlamlı bir değişimin olmadığı tespit edilmiştir. APACHE II ve MOD skorları açısından her iki tedavi grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

4.5.3. Tedavi, sepsis evreleri ve hastanede kalış süreleri

Tablo 4.17’de çalışma (n=13) ve kontrol gruplarındaki (n=12) yaşayan hastaların invazif mekanik ventilasyon, vazopressör tedavi süreleri, sepsis evrelerinde kalış süreleri ile yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri sunulmuştur. Kontrol grubundaki 1 hasta yoğun bakımdan taburcu edildikten sonraki servis takiplerinde eksitus olmuştur (n=11).

Tablo 4.17. Yaşayan hastaların tedavi, sepsis evreleri ve hastanede kalış süreleri

Süreler	ivIgGMA grubu (n=13)		Kontrol grubu (n=12)		p
	Gün	(min-maks)	Gün	(min-maks)	
İMV tedavisi	12	(0 - 47)	16	(0 - 43)	.37
Vazopressör tedavi	2	(0 - 18)	4,5	(0 - 24)	.08
Sepsiste kalış	18	(7-38)	23	(11 - 52)	.32
Ciddi sepsis’te kalış	13	(6 - 21)	11	(3 - 30)	.37
Septik şok’ta kalış	2	(0 - 18)	4,5	(0 - 23)	.06
MODS’da kalış	2	(0 - 18)	6	(0 - 18)	.29
YBÜ’de kalış	30	(7 - 60)	31	(14 - 61)	.97
Hastanede kalış	12	(0 - 240)	10*	(0 - 59)	.60

Kısaltmalar: İMV: invazif mekanik ventilasyon, MODS: çoklu organ işlev bozukluğu sendromu, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

* Kontrol grubunda yaşayan hasta sayısı n=11

Yoğun bakım ünitesi sonucunda sağ kalan çalışma grubu hastalarının invazif mekanik ventilasyon süresi ortanca değeri 12 gün (0-47), kontrol grubundaki hastaların ise 16 gün (0-43) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki grubun yaşayan hastaları arasında, vazopressör tedavi süreleri açısından, ivIgGMA uygulanan hastalarda daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve MODS süreleri açısından her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık bulunmamıştır. Yoğun bakım

ünitesinde ve hastanede kalış süreleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

4.5.4. İnflamatuar parametrelerin seyri

Yaşayan çalışma (n=13) ve kontrol grubu (n=11) hastalarının 14 günlük takip sürecindeki, 1. 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. günlerinde ölçülen PCT düzeyleri (ng/mL) ortanca (min-maks) değerler olarak Tablo 4.20 ve Şekil 4.9’de sunulmuştur.

Tablo 4.20. Hastaların prokalsitonin değerlerinin seyri

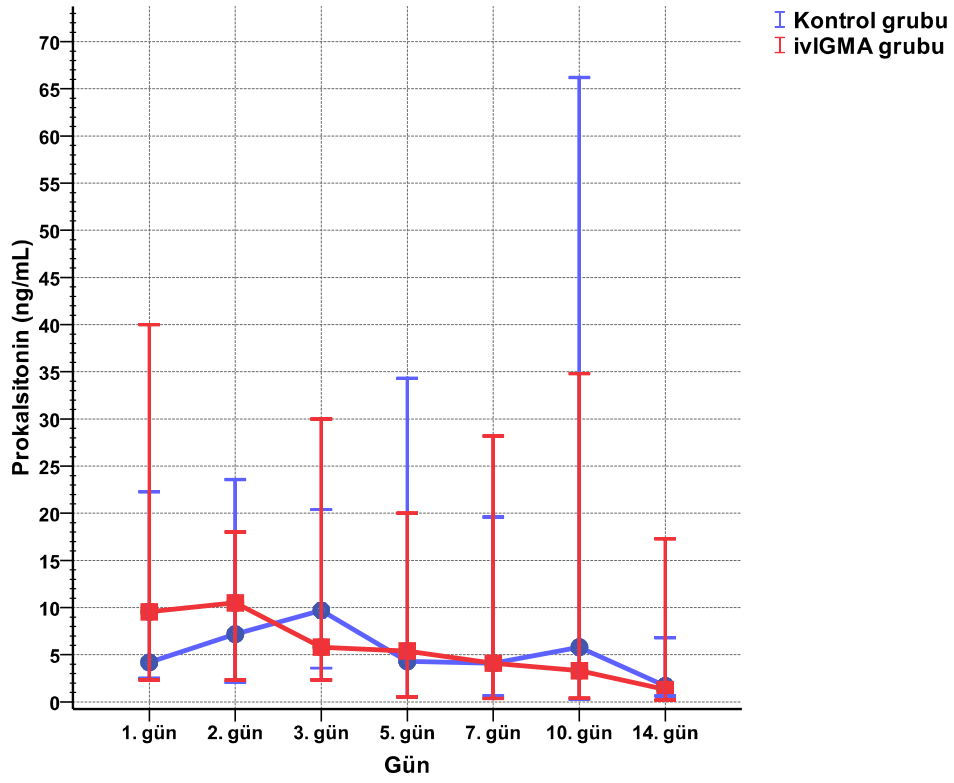
Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün	10. gün	14. gün	p
ivIGMA (n=13)	9.5 (0.2-63)	10.5 (0.2-58)	5.8 (0.1-60)	5.4 (0.2-52)	4.1 (0.1-48)	3.3 (0.1-42)	1.3* (0.1-45)	.001
Kontrol (n=11)	4.2 (0.3-180)	7.2 (0.1-190)	9.7 (0.4-200)	4.3 (0.3-71)	4.1 (0.3-81)	5.8 (0.2-131)	1.7 (0.1-36)	.76

Veri dağılımlarının asimetrik olması nedeniyle median (min-maks) değerler kullanılmıştır.

* 1. gün ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$.

Takip sürecinde belirtilen günlerde ölçülen PCT düzeyleri ivIgGMA grubu hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (Friedman testi, $p=0.001$). Kontrol grubunda ise hastaların PCT düzeylerindeki azalma eğilimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki tedavi grubu arasında aynı gün ölçülen PCT düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür.

C-reaktif protein düzeyleri açısından bakıldığında; her iki tedavi grubunun aynı gün değerlerinin karşılaştırılmasında farklılık saptanmadığı gibi, tedavi gruplarının kendi içlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.



Şekil 4.9. Yaşayan hastaların prokalsitonin değerlerinin seyri

Araştırmada incelenen diğer sonuçlar arasında bulunan, gruplar arasındaki 1. 2. 3. 5. 7. 10. ve 14. takip günlerinin PaO₂/FiO₂ oranları ve arteriyel kan laktat düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel bir farklılık görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, standart tedaviye ek olarak uygulanan ivIgGMA'nın, sepsisin çeşitli evrelerinde 28 günlük yoğun bakım ve hastane mortalitesi üzerine etkisinin olmadığını, bununla birlikte uygun ampirik antibiyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalımı ve beklenen ortalama yaşam süresini belirgin derecede arttırdığını göstermektedir.

Ciddi sepsis ve septik şok tedavisinde poliklonal immunoglobulin uygulamalarının temeli; sadece immunoglobulin düzeylerini yeniden düzenlemek ve mikroorganizmalara karşı spesifik antikorlar sağlamak değildir. Bunun ötesinde, ciddi inflamatuvar reaksiyonların gerçekleştiği durumlarda, pro-inflamatuvar hücrelerin Fc reseptörlerini bloke etme, kompleman aktivasyonunu inhibe etme, lökositlerin ve plazmanın bakterisidal aktivitesini uyarma ve lenfositlerden üretilen sitokinlerin modülasyonu ile sitokin etkilerine müdahale etme gibi özellikleriyle hastalara potansiyel bir fayda sağladığı düşüncesidir.^{17, 21-24} Ayrıca; immunoglobulinler, açılıredopenisilinlerle sinerjistik olarak etki gösterebilir.²⁴ Trautmann ve ark, IgM'den zengin ivIgG preparatlarının Gram negatif mikroorganizmaların çeşitli klinik durumlarla ilişkili O-antijen serogruplarına karşı, yüksek düzeyde lipopolisakkarit spesifik antikorlar içerdiğini göstermişlerdir.¹⁷

Werdan ve ark'nın antibiyotik tedavilerinin \geq %90 uygun olduğunu ifade ettikleri, IgM ve IgA içeriği bakımından zenginleştirilmemiş ivIgG tedavisiyle yaptıkları faz III çok merkezli çalışmada (n=653); tüm nedenli 28 günlük yoğun bakım mortalitesini, plasebo uygulanan grupta %37.3, ivIgG uygulanan grupta %39.3 olarak bulmuşlardır.⁵³ Werdan ve ark'nın uyguladıkları immunoterapi bu araştırmada uygulananlardan farklıdır. Yeni yayınlanan bir çalışmada da bu farklılığa işaret edilmiştir.⁵⁵ İn vitro deneylerde, ivIgG'nin Gram negatif ve Gram pozitif patojenlerden salınan toksinlerle aktive olan lökositlerin sitokin üretimini module ettiği gösterilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁹ Bu bilgileri esas alan Darenberg ve ark'nın

streptokokkal toksik şok sendromlu hastaları kapsayan ivIgG tedavisiyle yaptıkları çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hasta grubunda mortalite oranını istatistiksel belirginliğe ulaşmamakla birlikte 3.6 kat yüksek bulmuşlardır.⁶⁰ Bununla birlikte, Werdan ve ark SBITS çalışmasında uygulanan ivIgG tedavisinin mortaliteyi azaltmadaki başarısızlığını, IgM'in IgG'ye göre endotoksin bağlama potensinin daha yüksek olması ve aşırı inflamasyon yanıtını daha iyi bastırmasıyla açıklamışlardır.^{17, 53, 61} Mortalitenin klinik bir ölçüt olmaması ile birlikte, yüksek riskli kardiyak cerrahi geçiren 40 hastada yapılan bir çalışmada da; profilaktik ivIgGMA tedavisinin, postoperatif infeksiyonları önlemede faydalı bulunduğu bildirilmiştir.⁶²

Rodriguez ve ark, intra-abdominal ciddi sepsis nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda, yüksek doz ivIgGMA-uygun antibiyoterapi kombinasyonu ile albumin-uygun antibiyoterapi kombinasyonunu, yoğun bakım mortalitesi açısından karşılaştırmışlar ve mortalite oranlarını sırasıyla %48.1 ile %27.5 bulmuşlardır.¹³ Aynı araştırmacılar, mortalite ile yetersiz antibiyotik tedavisi arasında da bağımsız ve anlamlı bir ilişki saptamışlardır (odds oranı, 19.4).¹³ Araştırmalarının sonucunda; uygun bir antibiyoterapiyle birlikte verilen ivIgGMA tedavisinin, intra-abdominal sepsise bağlı yoğun bakım sağ kalımını artırdığını gözlemlemişlerdir.¹³ Araştırmaya katıldıkları ilk günün klinik bulgularına göre bu çalışmaya dahil edilen hastaların patojen tipi olarak %96'sında Gram negatif infeksiyon ve kaynak olarak ise %48'inde intra-abdominal infeksiyon saptandı. Kabullerindeki intra-abdominal infeksiyon oranı ivIgGMA uygulanan grupta %56, kontrol grubunda ise %40 olmak üzere daha yüksekti. ivIgGMA tedavisi uygulanan hastalarda intra-abdominal infeksiyon oranı daha fazla olmakla birlikte; uygun bir antibiyoterapi ile birlikte uygulanan ivIgGMA tedavisinin, 28 günlük yoğun bakım mortalitesini mutlak %36.8 oranında azalttığı görüldü. Dolayısıyla, yaklaşık olarak 3 hastaya uygun antibiyoterapiyle birlikte ivIgGMA tedavisi verildiğinde, 1 hastaya daha 28 günlük yoğun bakım sağ kalımı sağlanabilir sonucuna varıldı. Alejandria ve ark'nın ivIgGMA tedavisinin mortalite üzerine etkilerini araştırdıkları 7 çalışmanın (n=528) meta-analizinde de, plasebo veya standart sepsis tedavisi haricinde başka bir tedavi verilmeyen gruba

göre; ivIgGMA uygulanan grubun mortalitesinin belirgin olarak azaldığını bildirilmiştir (RR 0.66; 95% CI 0.51-0.85).¹⁵ Pildal ve ark'nın 21 çalışmayı inceledikleri meta-analizde, ivIgGMA tedavisi verilen hastaların rölatif ölüm riski 0.77 bildirilmiştir (%95 CI, 0.68-0.88).⁶³ Bu araştırmada da benzer sonuçlar, ivIgGMA ve uygun antibiyotik kombinasyonunun, genel ve 28 günlük hastane mortalitesini azaltmasında bulundu (RR, 0.39; %95 CI, 0.14-0.98). Uygun antibiyoterapi ve ivIgGMA tedavisi kombinasyonu, 28 günlük ve genel hastane mortalitesini mutlak %38.2, rölatif %60.4 oranında azalttı. Yaklaşık olarak 3 hastaya daha uygun antibiyoterapiyle birlikte ivIgGMA tedavisi uygulandığında 1'inin daha 28 gün boyunca hastanede yaşatılabildiği ve hastaneden sağ olarak taburcu edilebildiği saptandı.

Uygun antibiyoterapiyle birlikte uygulanan ivIgGMA tedavisinin mutlak %32.9 ve rölatif %56.8 oranında genel yoğun bakım mortalitesinde azalma sağlaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İntravenöz IgGMA tedavisi verilen gruba kabul edilen intra-abdominal infeksiyonlu hastaların kontrol grubuna göre daha fazla olması (%56 - %40) göz önüne alındığında bu mortalite azalması klinik olarak önemlidir. Dolayısıyla uygun bir antibiyoterapiyle birlikte 3 hastaya ivIgGMA tedavisi uygulandığında, 1 hastanın daha yoğun bakım ölümü engellenebilir. Bulunan bu sonuç, Rodriguez ve ark'nın çalışmasıyla ve Alejandria ve ark'nın meta-analiziyle buldukları sonuca benzerdir.^{13, 15}

Uygun antibiyoterapi ile ivIgGMA kombinasyonu, hastaların beklenen yaşam sürelerini ve sağ kalım oranlarını belirgin şekilde artırmış ve 2. aydan sonraki sağ kalım oranlarını kontrol grubunun yaklaşık 4 katına ulaştırmıştır. Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinde görülen bu sonuç klinik ve istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur. Bu bakımdan, Rodriguez ve ark'nın buldukları sonuç da bu araştırmanın sonuçlarıyla benzerdir.¹³

Bazı araştırmacılar, hastaların klinik değerlendirilmesini yaparken, tüm kohortu oluşturan klinik olarak değerlendirilebilen hasta gruplarından ziyade antibiyoterapisi uygun olan hastaların değerlendirilmesinin çok daha önemli

olduğunu vurgulamışlardır.⁶⁴ Elde edilen klinik ve istatistiksel sonuçlara göre; ivIgGMA'nın, yetersiz antibiyoterapi ile birlikte uygulanması mortaliteyi azaltmamış, sağ kalım ve yaşam süresini de artırmamıştır. Araştırmanın bu klinik sonuçları; sepsiste başlangıç antibiyotik seçiminin önemini, yoğun bakım ve hastane sonucunu dramatik bir şekilde etkilemesi bakımından ortaya çıkarmıştır. Literatür incelendiğinde daha önceki yayınlarda da başlangıçtaki antibiyoterapinin uygun olmasının önemine işaret edilmiştir.⁶⁵⁻⁷⁰ Rello ve ark ile Kollef ve ark'nın kritik hastalarda yaptıkları iki farklı çalışmada; başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olduğu hastaların kaba mortalite oranlarını, antibiyoterapilerinde daha sonra değişiklik yapılması gereken hastaların kaba mortalite oranlarına göre %8.5 ile %39.9 daha az bulmuşlardır.^{67, 68} Daha önce yayınlanan bir çalışmada, ampirik antibiyotik tedavisi uygun olarak başlanılan Gram negatif sepsisli hastalarda, septik şok gelişmesi ve mortalite ihtimalinin %50 azaldığı bildirilmiştir.⁷¹ Garnacho-Montero ve ark'nın yaptıkları çalışmada uygun antibiyoterapinin, mortaliteyi septik şoklu hastalarda > %43, ciddi sepsisli hastalarda ise %23 azalttığı bildirilmiştir.⁷²

Buda ve ark'nın kardiyak cerrahi sonrasında, sepsis gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada, ivIgGMA tedavisi verilen ciddi sepsisli hastaların (n=15) mortalite oranını %6.6, verilmeyenlerin (n=32) ise %37.5 bulmuşlar ve belirgin mortalite farkına işaret etmişlerdir.⁷³ Bu çalışmada tüm nedenli 28 günlük yoğun bakım mortalitesi ivIgGMA grubundaki hastalarda %28, kontrol grubu hastalarında ise %32 kaydedilmiştir. Dolayısıyla tüm nedenli 28 günlük yoğun bakım mortaliteleri açısından farklılık saptanmamıştır. Genel yoğun bakım mortalitesi ise, ivIgGMA grubunda %48, kontrol grubunda %52 olarak gerçekleşmiş ve farklılık bulunmamıştır.

Schedel ve ark'nın septik şoklu hastalarda yaptıkları randomize prospektif çalışmada, ivIgGMA tedavisi uygulanan hastaların (n=27) mortalitesini % 4, ivIgGMA verilmeyen hastaların (n=28) mortalitesini de %32 oranında bulmuşlardır.⁷⁴ Hentrich ve ark'nın hematolojik malignansi bulunan nötropenik hastalarda yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, septik şok bulunan hastaların

bir grubuna ivIgGMA, diğerk grubuna ise albumin tedavisi uyguladıklarında, mortalite oranlarını (sırasıyla %51.9, %54.8) benzer bulmuşlardır.⁷⁵ Glinz ve ark ivIgGMA ile yaptıkları adjuvan tedaviyle septik şoklu hastaların mortalitesinin azaldığını göstermişlerdir.⁷⁶ Bu çalışmada da ivIgGMA tedavisinin klinik ve istatistiksel olarak septik şok ve MODS ilişkili 28 günlük-genel yoğun bakım ve hastane mortalitelerini azaltmadığı görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ivIgGMA uygulanan hasta grubunda sağ kalım süresinin ve yaşayan hasta oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu izlenmiştir.

Medikal nedenlerle yoğun bakıma yatan hastalarda ivIgGMA tedavisi 28 günlük hastane mortalitesini rölatif %41.8 oranında azaltmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu mortalite azalmasının klinik anlam taşıdığı düşünülmektedir.

Medikal nedenlerle yoğun bakım ünitesine kabul edilen ivIgGMA tedavisi uygulanan hastaların beklenen ortalama yaşam süresi aynı nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen kontrol grubu hastalarının beklenen ortalama yaşam sürelerinin yaklaşık 3 katı kadar uzun olduğu görülmüştür. Yine bu hasta grubunda 2. aydan sonraki yaşayan hasta oranlarının ivIgGMA verilen grupta daha yüksek olduğu izlenmiştir. Sözü geçen bu farklılıkların istatistiksel öneme ulaşmasa da klinik olarak anlamlı düşünülebilir.

Mortalite ve sağ kalım verileri, ivIgGMA tedavisinin cerrahi nedenlere bağlı olarak yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda mortaliteyi azaltıcı ve sağ kalımı artırıcı bir klinik etkisinin olmadığını göstermiştir.

Pilz ve ark'nın da sepsis ve septik şoktaki tedavi yanıtını, kardiyovasküler ve skorlama sistemleri ile değerlendirdikleri çalışmalarında, 0-4. günler arasında APACHE II skorundaki 4 puanlık düşmenin mortaliteyle ilişkili güçlü bir iyileşme indeksi olduğunu belirtmişlerdir.⁷⁷ Tugrul ve ark'nın ciddi sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada (n=42), ivIgGMA tedavisi uygulanan hastaların (n=21) APACHE II skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir.⁷⁸

Hastalık şiddeti skoru açısından bakıldığında her iki tedavi grubunun 1. gün APACHE II skorlarının anlamlı istatistiksel farklılık göstermesi nedeniyle, diğer günlerin skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanan farklılıklar değerli bulunmamıştır. Bununla birlikte, ivIgGMA grubu hastalarının APACHE II skorlarının 14. güne doğru gidildikçe azaldığı ve 14. gün APACHE II skorunun ilk güne göre ivIgGMA grubunda 4 puan azalarak 11'e düştüğü, kontrol grubunda ise düşme eğiliminin olmadığı izlenmiştir.

Werdan ve ark yaptıkları çalışmalarında ilk 4 gün içinde APACHE II skoru ile birlikte SOFA skorundaki düşmenin prognostik değerine işaret etmişlerdir.⁵³ Bu çalışmada organ disfonksiyon skorlarının takibinde ivIgGMA tedavisi alan hastaların SOFA skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü ve sadece standart sepsis tedavisi alan hastalara göre 2 hafta içinde azaldığı izlenmiştir. Standart sepsis tedavisi alan hastaların SOFA skorlarında ise anlamlı bir düşme gözlenmemiştir. Tugrul ve ark'nın yaptıkları çalışmada ise ivIgGMA tedavisi uygulanan sepsisli hastaların SOFA skorlarında iyileşme gözlenmemiştir.⁷⁸

Bir diğer organ disfonksiyon göstergesi olan MOD skoru açısından ise her iki tedavi yaklaşımı arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Uygun antibiyoterapi uygulanan hastaların SOFA skorlarının ivIgGMA alan hastalarda 1 hafta içinde istatistiksel olarak belirgin derecede düştüğü ve kontrol grubuna göre de azaldığı izlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen APACHE II ve SOFA skorundaki istatistiksel olarak anlamlı saptanan azalma, Buda ve ark'nın bildirdikleri sonuçlardan⁷³ oldukça farklıdır.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ivIgGMA tedavisi alan hastaların (%68) vazopressör tedavi ihtiyacı kontrol grubuna (%92) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi sonucunda yaşayan hastalar vazopressör tedavi süreleri açısından incelendiğinde; ivIgGMA uygulanan

hastalar ile sadece standart sepsis tedavisi alan hastalar arasında bir istatistiksel farklılık görülmemekle beraber, ivIgGMA tedavisi uygulanan grubun (2 gün) vazopresör tedavi süresinin kontrol grubuna (4.5 gün) göre daha az olduğu gözlemlenmiştir. İnvazif mekanik ventilasyon süreleri açısından ise belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

Yoğun bakım ünitesi sonucunda yaşayan hastaların sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve MODS'da kalış süreleri açısından istatistiksel olarak belirgin farklılık bulunmamakla beraber, ivIgGMA uygulanan hastaların kontrol grubuna göre sepsis, septik şok ve MODS'da kalış süreleri daha kısadır (sırasıyla; 18/23, 2/4.5, 2/6 gün).

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Reith ve ark, cerrahi sonrasında intra-abdominal infeksiyon gelişen hastaların bir grubuna ivIgGMA (n=28), diğer grubuna albumin tedavisi (n=26) uyguladıklarında, ivIgGMA ile tedavi edilen hasta grubunun hastane kalış süresini daha kısa bulmuşlar fakat bu farklılığın istatistiksel öneme ulaşamadığını bildirmişlerdir.¹⁴

Prokalsitonin konsantrasyonlarının CRP düzeylerine göre infeksiyonun ciddiyetiyle daha iyi korelasyon gösterdiği daha önceden bilinmektedir.⁷⁹ Tschaikowsky ve ark, septik hastalarda yaptıkları çalışmalarında yaşayan hastaların PCT düzeylerinin, sepsisin başlangıcından itibaren devamlı bir azalma gösterdiğini, oysa yaşayamayan hastalarda plazma PCT düzeyinin sürekli olarak yüksek ya da ilk haftadan sonra yeni bir yükselme gösterdiğini ortaya koymuşlardır.⁸⁰ Reith ve ark, ivIgGMA ile tedavi edilen hasta grubunun PCT düzeylerinin 6 gün içinde normale seviyelere düştüğünü, oysa albumin ile tedavi edilen hasta grubunda yüksek kaldığını göstermişlerdir.¹⁴ Takip sürecinde belirtilen günlerde ölçülen PCT düzeyleri ivIgGMA tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Sadece standart sepsis tedavisi alan kontrol grubu hastalarının da PCT düzeylerindeki azalmıştır fakat bu azalma eğilimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. C-reaktif protein düzeyleri

açısından bakıldığında ise; her iki tedavi yaklaşımı için de anlamlı bir değişim elde edilmemiştir.

PaO₂/FiO₂ oranları ve arteriyel kan laktat düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sepsis tedavisi oldukça komplekstir ve standart bazal tedaviye göre yeni tedavileri karşılaştırmak da oldukça güçtür. Dolayısıyla sepsis üzerinde yapılan çalışmalarla standart tedavilere ek yeni tedavi stratejileri incelenmektedir. Adjuvan tedavi yaklaşımlarının hasta popülasyonları üzerinde oluşturduğu klinik etkilerin, tedavi-sonuç ilişkisi açısından karşılaştırılması bazı zorluklar taşımaktadır. Elde edilen klinik sonuçlardaki farklılığın, ek bir tedavi uygulaması açısından karşılaştırılabilmesi için; demografik ve medikal açılardan homojen hasta popülasyonlarının ve bu hasta popülasyonuna uygulanan diğer tedaviler açısından da tanımı belirlenmiş standart yaklaşımların gerekliliği bilinmektedir. Ayrıca, tedavi ve bu tedavinin sonucu arasında geçen süre boyunca toplanan verilerde eksiklik olmaması da önemlidir. Bu nedenle, bu araştırma ITT analizi temelinde yapılmıştır.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Bunların en önemlilerinden biri; hasta popülasyonumuzun az olması, bir diğeri ise; her iki tedavi grubu arasındaki yaş farklılığıdır. Fakat her iki grup arasında komorbid hastalıkları bakımından istatistiksel fark olmaması yaş farklılığının önemini azaltmaktadır. Homojen hasta gruplarının oluşturulabilmesinin zorlukları da bilinmektedir.

6. SONUÇ

Yeni tedavi stratejilerindeki gelişmelere rağmen, sepsis, kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu nedenle sepsis tedavisinde yeni yöntemler araştırılırken aynı zamanda uygulanan tedavilerin etkinlikleri de sürekli incelenmektedir. IgM ve IgA içeriğinden zengin poliklonal immunoglobulinlerin sepsis tedavisindeki yeri birçok araştırmaya konu olmuştur. Fakat; mortalite, morbidite, sağ kalım, hastalık şiddeti ve organ disfonksiyon skorları açısından halen çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Temel olarak mortalite ve sağ kalım çalışması niteliğinde olan bu araştırmada; uygun bir antibiyoterapi ile birlikte ivIgGMA uygulanması, standart sepsis tedavisine kıyasla, 28 günlük yoğun bakım mortalitesinde belirgin bir azalma sağladı. Dolayısıyla, yaklaşık olarak 3 hastaya daha uygun antibiyoterapiyle birlikte ivIgGMA tedavisi uygulandığında, 1 hastanın daha 28 günlük yoğun bakım sağ kalımı sağlanabilir sonucuna varıldı.

Uygun antibiyoterapi ve ivIgGMA tedavisi kombinasyonu, 28 günlük ve genel hastane mortalitesinde belirgin bir azalma sağladı. Yaklaşık olarak 3 hastaya daha uygun antibiyoterapiyle birlikte ivIgGMA tedavisi uygulandığında 1'inin daha 28 gün boyunca hastanede yaşatılabildiği ve hastaneden sağ olarak taburcu edilebildiği saptandı.

Uygun antibiyoterapi ile ivIgGMA kombinasyonun, hastaların beklenen ortalama yaşam sürelerini ve sağ kalım oranlarını belirgin şekilde arttırdığı ve 2. aydan sonraki sağ kalım oranlarını kontrol grubunun yaklaşık 4 katına ulaştırdığı görüldü. Sağ kalım eğrilerinde görülen bu sonuç klinik ve istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu.

Araştırmanın bu klinik sonuçları; sepsiste başlangıç antibiyotik seçiminin önemini, yoğun bakım ve hastane sonucunu dramatik bir şekilde etkilemesi bakımından ortaya çıkardı.

Bu çalışmada ivIgGMA tedavisi alan hastaların SOFA skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğünü gözlenledi.

ivIgGMA tedavisi uygulanan hastaların vazopressör tedavi ihtiyacının anlamlı şekilde daha az olduğu saptandı.

Takip sürecinde belirtilen günlerde ölçülen PCT düzeyleri ivIgGMA tedavisi alan hastalarda beligin olarak azaldı.

Ayrıca, polimikrobial özellikleri nedeniyle intra-abdominal sepsisin mortalitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmanın başlangıcında ivIgGMA grubuna dahil edilen hastaların intraabdominal infeksiyon oranının daha yüksek olmasına rağmen, uygun ampirik antibiyoterapi başlananlarda ivIgGMA'nın mortaliteyi, organ disfonksiyonlarını, vazopressör tedavi ihtiyacını, PCT konsantrasyonlarını azaltması ve sağ kalımı arttırması sepsis gibi ciddi bir klinik tablo için umut vericidir.

ÖZET

Sepsis Tedavisinde IgM ve IgA Zenginleştirilmiş Poliklonal İntravenöz İmmunoglobulin Uygulaması

Yeni tedavi stratejilerindeki gelişmelere rağmen, sepsis, kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. IgM ve IgA içeriğinden zengin poliklonal immunoglobulinlerin (ivIgGMA), sepsisteki etkileri daha önceki araştırmalarda incelenmiştir. Ancak, mortalite, morbidite, sağ kalım, kritik hastalık şiddeti ve organ işlev bozukluğu skorları açısından çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Bu retrospektif araştırmanın primer amacı; ciddi sepsis, septik şok ve MODS bulunan hastalarda, standart tedaviye ivIgGMA ilavesinin, mortalite üzerine etkilerini araştırmaktır. Araştırmanın sekonder amaçları ise; ivIgGMA uygulamasının, sağ kalım, hastalık şiddeti skoru (APACHE II), organ işlev bozukluğu skorları (MODS, SOFA), inflamasyonun biyobelirteçleri (CRP, PCT), yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ile mekanik ventilatör ve vazopressör tedavi ihtiyacı üzerine etkilerini incelemektir.

Araştırmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Reanimasyon Ünitesi'ne kabul edilen ve sepsisin çeşitli evrelerinde bulunan 50 hasta (ivIgGMA grubu n=25, kontrol grubu n=25) dahil edildi. Sepsisin tanısı ve evreleri, ACCP/SCCM kriterlerine göre belirlendi. Tüm hastaların başlangıç ampirik antibiyoterapilerinin uygunlukları, daha sonra elde edilen antibiyogram sonuçlarına göre değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler; Mann-Whitney U testi, Friedman testi, Kaplan-Meier ve Log Rank Mantel-Cox analizi kullanılarak test edildi. Mortalite ve sağ kalım, *tedavi etme niyeti analizi (intention to treat analysis: ITT)* ile değerlendirildi.

ivIgGMA ve kontrol grubu hastalarının tümü değerlendirildiğinde;

ivIgGMA uygulanan hastaların SOFA skorlarında belirgin azalma saptandı ($p=0.017$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, 14 günlük takiplerinin sonunda, ivIgGMA uygulanan hastaların APACHE II skorlarının, 4 puan azalarak 15'den 11'e düştüğü görüldü. Sadece standart sepsis tedavisi alan hastaların APACHE II skorlarında ise, herhangi bir azalma eğilimi görülmedi. MOD skorları ise her iki hasta grubunda anlamlı bir eğilim göstermedi. Standart sepsis tedavisi uygulanan hastaların %92'sinin, ek olarak ivIgGMA uygulanan hastaların ise %68'inin vazopressör tedaviye ihtiyaç duyduğu saptandı. ivIgGMA uygulanan hastaların vazopressör tedavi gereksiniminin daha az olduğu tespit edildi ($p=0.034$). ivIgGMA uygulanan ve yaşayan 13 hastanın prokalsitonin konsantrasyonlarının, 14 günlük takipte belirgin olarak azaldığı saptandı ($p=0.001$).

Antibiyoterapileri uygun olan ivIgGMA ve kontrol grubu hastaları değerlendirildiğinde;

ivIgGMA uygulanan grupta (n=12) beklenen yaşam süresi ortalama 194 ± 30 gün, sadece standart sepsis tedavisi uygulanan grupta (n=19) ise 51 ± 10 gün bulundu. Beklenen tahmini ortalama yaşam süresinin, belirgin olarak, ivIgGMA uygulanan grupta yaklaşık 4 kat uzun olduğu tespit edildi ($p=0.004$). Standart sepsis tedavisine ivIgGMA ilavesinin, tüm nedenli 28 günlük yoğun bakım mortalitesini mutlak %36.8 oranında azalttığı saptandı. ($p=0.026$; %95 CI, 15.1-58.4). ivIgGMA uygulamasının, tüm nedenli 28 günlük ve genel hastane mortalitesini rölatif %60.4 oranında azalttığı tespit edildi. ($p=0.038$; RR, 0.39; %95 CI, 0.14-0.98). ivIgGMA'nın, bu mortaliteleri mutlak %38.2 oranında azalttığı bulundu (%95 CI, 5.4-70.9). ivIgGMA uygulanan hastaların SOFA skorlarının belirgin derecede azaldığı bulundu ($p=0.006$).

Sonuç olarak; uygun antibiyoterapi ile birlikte uygulanması durumunda, poliklonal ivIgGMA'nın, standart sepsis tedavisine kıyasla, sağ kalımı arttıran, beklenen ortalama yaşam süresini uzatan, mortaliteyi, SOFA skorlarını, vazopressör tedavi ihtiyacını, prokalsitonin konsantrasyonlarını düşüren etkiler gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İmmunoglobulin; Mortalite; Sepsis; SOFA Skoru; Uygun Antibiyoterapi

SUMMARY

Administration of IgM and IgA Enriched Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in Sepsis Treatment

In spite of the developments in the new treatment strategies, sepsis is the most important reason of morbidity and mortality in critically ill patients. The effects on sepsis of IgM and IgA enriched polyclonal immunoglobulins (ivIgGMA) have been investigated in previous researches. However, contradicted results were reported in terms of mortality, morbidity, survival, severity of critical illness, and organ dysfunction scores.

The primary objective of this retrospective research; is to investigate the effects on mortality of addition of ivIgGMA to standard treatment in patients with severe sepsis, septic shock and MODS. The secondary objectives of this research are; to investigate the effects of; ivIgGMA administration on survival, severity of critical illness score (APACHE II), organ dysfunction scores (MODS, SOFA), biomarkers of inflammation (CRP, PCT), intensive care unit and hospital length of stay as well as on the need to mechanical ventilator and vasopressor therapy.

50 patients at various phases of sepsis admitted to the Reanimation Unit of Anesthesiology and Reanimation at Ankara University Faculty of Medicine were included in the trial (ivIgGMA group n=25, control group n=25). Sepsis diagnosis and phases were determined in view of ACCP/SCCM criteria. The adequacy of the initial empiric antibiotherapies was evaluated in view of the antibiogram results obtained afterwards.

Data acquired in the study were analyzed using Mann-Whitney U test, Friedman test, Kaplan-Meier and Log Rank Mantel-Cox analysis. Mortality and survival were evaluated with intention to treat analysis.

Having evaluated all of the ivIgGMA and control group patients;

Significant reduction was found out in SOFA scores of patients administered ivIgGMA ($p=0.017$). Although not found statistically meaningful, it was seen that at the end of the 14-day follow-up, the APACHE II scores of patients administered IgGMA fell by 4 points from 15 to 11. As to the APACHE II scores of the patients administered standard sepsis therapy only, no tendency of reduction was observed. As to MOD scores, they showed no meaningful tendency in both patient groups. It was found out that 92% of the patients administered standard sepsis treatment, and 68% of the patients administered ivIgGMA needed vasopressor therapy. It was found out that patients administered ivIgGMA required less of vasopressor therapy ($p=0.034$). It was found out that the procalcitonin concentrations of 13 survived patients administered ivIgGMA showed a significant reduction in the 14-day follow-up ($p=0.001$).

Having evaluated all of the ivIgGMA and control group patients with appropriate antibiotherapy;

The estimated mean survival time in the group administered ivIgGMA (n=12) has been found as 194 ± 30 , and in the group administered standard sepsis therapy only (n=19) as 51 ± 10 days. It was significantly found out that the estimated mean survival time is longer (approximately four-fold) in the group administered ivIgGMA ($p=0.004$). It was seen that addition of ivIgGMA to standard sepsis therapy reduced 28-day all-cause intensive care mortality at an absolute rate of 36.8%. ($p=0.026$, 95% CI, 15. 1-58. 4). It was found out that ivIgGMA administration reduced the 28-day all-cause and general hospital mortality at a relative rate of 60.4%. ($p=0.038$; RR, 0.39; 95% CI, 0.14-0.98). It was found that ivIgGMA reduced the mortalities at an absolute rate of 38.2% (95% CI, 5. 4-70.9). Significant reduction was found out in SOFA scores of patients administered ivIgGMA ($p=0.006$).

In conclusion; it was found out that if administered with appropriate antibiotherapy, polyclonal ivIgGMA showed effects, compared to the standard sepsis therapy, that reduced increased survival, extended the anticipated mean survival time, and reduced mortality, SOFA scores, vasopressor therapy need, procalcitonin concentrations.

Key Words: Appropriate antibiotherapy; Immunoglobulin; Mortality; Sepsis; SOFA Score

KAYNAKLAR

1. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Impact of the surviving sepsis campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* 2010;38:1036-1043
2. American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The accp/sccm consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest.* 1992;101:1644-1655
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-1256
5. Baue AE, Faist E, Fry DE. *History of mof and definitions of organ failure. Multiple organ failure : Pathophysiology, prevention, and therapy.* New York ; London: Springer; 2000.
6. Vianna RC, Gomes RN, Bozza FA, Amancio RT, Bozza PT, David CM, Castro-Faria-Neto HC. Antibiotic treatment in a murine model of sepsis: Impact on cytokines and endotoxin release. *Shock.* 2004;21:115-120
7. Borges J, Sckell A, Kubler WM, Goetz AE, Messmer K. [effect of humanised anti-I- selectin antibody hudreg 200 on leukocyte kinetics in pulmonary microcirculation in endotoxemia]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998;115:709-711
8. Takahasi H, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. Neutrophil elastase may play a key role in developing symptomatic disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure in patients with head injury. *J Trauma.* 2000;49:86-91
9. Barkun J, Christou NV. Canadian association of general surgeons evidence based reviews in surgery. 8. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *Can J Surg.* 2003;46:468-470
10. Ziegler EJ, Fisher CJ, Jr., Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger RP, Teng NN. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with ha-1a human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The ha-1a sepsis study group. *N Engl J Med.* 1991;324:429-436
11. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis

- syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Tnf-alpha mab sepsis study group. *JAMA*. 1995;273:934-941
12. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R, Levy H, Baughman R, Rumbak M, Light RB, Poole L, Allred R, Constant J, Pennington J, Porter S. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. Norasept ii study group. *Lancet*. 1998;351:929-933
 13. Rodriguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, Palizas F. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*. 2005;23:298-304
 14. Reith HB, Rauchschalbe SK, Mittelkotter U, Engemann R, Thiede A, Arnold A, Lissner R. Igm-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections. *Eur J Med Res*. 2004;9:479-484
 15. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD001090
 16. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327
 17. Trautmann M, Held TK, Susa M, Karajan MA, Wulf A, Cross AS, Marre R. Bacterial lipopolysaccharide (lps)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: Superior antibody content of an igm-enriched product. *Clin Exp Immunol*. 1998;111:81-90
 18. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, Hebert PC. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med*. 2007;146:193-203
 19. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: Meta-analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72:F151-155
 20. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1997;99:E2
 21. Aukrust P, Froland SS, Liabakk NB, Muller F, Nordoy I, Haug C, Espevik T. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood*. 1994;84:2136-2143
 22. Miletic VD, Hester CG, Frank MM. Regulation of complement activity by immunoglobulin. I. Effect of immunoglobulin isotype on c4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes. *J Immunol*. 1996;156:749-757
 23. Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR. Immunoglobulin m-enriched human intravenous immunoglobulin prevents

- complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood*. 1999;93:942-951
24. Werdan K. Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher*. 2001;5:115-122
 25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310
 26. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med*. 1997;25:1813-1819
 27. Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: A clinical primer. *Crit Care Med*. 2005;33:S492-495
 28. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:316-321
 29. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32-43
 30. von Muller L, Klemm A, Durmus N, Weiss M, Suger-Wiedeck H, Schneider M, Hampl W, Mertens T. Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis*. 2007;196:1288-1295
 31. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300:413-422
 32. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:98-104
 33. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360:219-223
 34. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care*. 2006;10:228
 35. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:629-634
 36. Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019-1025
 37. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med*. 1982;27:345-372
 38. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991;23:118-124

39. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, c-reactive protein, white blood cells and sofa score in icu: Diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:69-80
40. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515-518
41. Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 2:S212-216
42. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 1997;25:607-613
43. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134:49-55
44. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005;351:17-29
45. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache ii: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829
46. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638-1652
47. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The sofa (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710
48. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the sofa score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the european society of intensive care medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793-1800
49. Garbett ND, Munro CS, Cole PJ. Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with sandoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 1989;76:8-12
50. Nachbaur D, Herold M, Gachter A, Niederwieser D. Modulation of alloimmune response in vitro by an igm-enriched immunoglobulin preparation (pentaglobin). *Immunology.* 1998;94:279-283
51. Oxelius VA, Eibl MM. Different gm allotype amounts in human intravenous immunoglobulin (ivig) preparations; survival of foreign gm allotypes in immunodeficient patients. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:203-207

52. Nih consensus conference. Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA*. 1990;264:3189-3193
53. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Muller-Werdan U. Score-based immunoglobulin g therapy of patients with sepsis: The sbits study. *Crit Care Med*. 2007;35:2693-2701
54. de Wolf HK, Gunnewiek JK, Berk Y, van den Ouweland J, de Metz M. Comparison of a new procalcitonin assay from roche with the established method on the brahms kryptor. *Clin Chem*. 2009;55:1043-1044
55. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:2677-2685
56. Andersson J, Skansen-Saphir U, Sparrelid E, Andersson U. Intravenous immune globulin affects cytokine production in t lymphocytes and monocytes/macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1996;104 Suppl 1:10-20
57. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, Talbot J, Low DE. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. The canadian streptococcal study group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:800-807
58. Andersson JP, Andersson UG. Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro. *Immunology*. 1990;71:372-376
59. Menezes MC, Benard G, Sato MN, Hong MA, Duarte AJ. In vitro inhibitory activity of tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 of human immunoglobulin preparations. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114:323-328
60. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, Andersson J, Norrby-Teglund A. Intravenous immunoglobulin g therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A european randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333-340
61. Norrby-Teglund A, Ihendyane N, Kansal R, Basma H, Kotb M, Andersson J, Hammarstrom L. Relative neutralizing activity in polyspecific igm, iga, and igg preparations against group a streptococcal superantigens. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1175-1182
62. Kress HG, Scheidewig C, Schmidt H, Silber R. Reduced incidence of postoperative infection after intravenous administration of an immunoglobulin a- and immunoglobulin m-enriched preparation in anergic patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1999;27:1281-1287
63. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2004;39:38-46
64. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003;124:1789-1797
65. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the icu setting. *Chest*. 2000;118:146-155

66. Rello J, Rodriguez A. Improving survival for sepsis: On the cutting edge. *Crit Care Med.* 2003;31:2807-2808
67. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:196-200
68. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-474
69. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Posteraro B, Fiori B, Citton R, D'Inzeo T, Fadda G, Cauda R, Spanu T. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1987-1994
70. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:412-418
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;68:344-355
72. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2742-2751
73. Buda S, Riefolo A, Biscione R, Goretti E, Cattabriga I, Grillone G, Bacchi-Reggiani L, Pacini D. Clinical experience with polyclonal igm-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:440-445
74. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D, Balikcioglu S, Coldewey R, Deicher H. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 1991;19:1104-1113
75. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, Kienast J, Cornely O, Salat C, Ubelacker R, Buchheidt D, Behre G, Hiddemann W, Schiel X. Igm-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med.* 2006;34:1319-1325
76. Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D, Lasance A. Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma. A randomized, placebo-controlled study. *Intensive Care Med.* 1985;11:288-294
77. Pilz G, Werdan K. Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection.* 1990;18:253-262
78. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N, Esen F. The effects of igm-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis [isrctn28863830]. *Crit Care.* 2002;6:357-362

79. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (pct) and c-reactive protein (crp) plasma concentrations at different sofa scores during the course of sepsis and mods. *Crit Care*. 1999;3:45-50
80. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schuttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-dr expression, procalcitonin, c-reactive protein, and changes in t-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med*. 2002;30:1015-1023