

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

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE SEPTİK ŞOK İLE İZLENEN
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE ULUSLARARASI SEPSİS
KILAVUZUNA UYUM**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKMEN UMUT ERDEM**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. MELDA TÜRKOĞLU**

ANKARA – 2011

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimimi tamamlarken;

Asistanlık dönemim süresince yardım ve desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocam **Sn. Prof. Dr. Şükrü Sindel'e** ve eğitime katkılarından dolayı **Tüm Öğretim Üyelerine,**

Uzmanlık sürecimde ve tezimin tüm çalışma dönemi boyunca bilimsel katkılarıyla bana büyük emeği geçen değerli hocam **Sn. Yrd. Doç. Dr. Melda Türkoğlu'na,**

Asistanlığımın ilk gününden itibaren beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum **Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma,**

Ekip olarak büyük keyifle çalıştığım tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma ve tezimin oluşmasında büyük katkıları olan **Yoğun Bakım Bilim Dalı Çalışanlarına,**

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi, uzmanlık sürecimde de yardım ve desteklerini her an hissettiğim **Canım Aileme,**

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gökmen Umut ERDEM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---|-----------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLolar DİZİNİ | v |
| KISALTMALAR ve SİMGELER | vi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tanımlar | 3 |
| 2.2. Epidemiyoloji | 6 |
| 2.2.1. İnsidans | 7 |
| 2.2.2. Mortalite | 8 |
| 2.3. Patogenez | 8 |
| 2.4. Etyoloji | 12 |
| 2.5. Tanı | 15 |
| 2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene | 15 |
| 2.5.1.1. Vital Bulgular | 15 |
| 2.5.1.2. Organ Yetmezliğine Bağlı Semptomlar | 16 |
| 2.5.1.3. Enfeksiyon Odağına Bağlı Semptom ve Bulgular | 19 |
| 2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri | 20 |
| 2.5.2.1. Kan Sayımı ve Periferik Yayma | 20 |
| 2.5.2.2. Serum Biyokimyası | 21 |
| 2.5.2.3. Arteryal Kan Gazı | 21 |
| 2.5.2.4. Enfeksiyon Belirleyicileri | 22 |
| 2.5.2.5. Mikrobiyolojik İnceleme | 23 |
| 2.5.2.6. Diğerleri | 25 |
| 2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri | 25 |
| 2.6. Tedavi | 26 |
| 2.6.1. Destek Tedavisi | 26 |
| 2.6.1.1. Başlangıç Destek Tedavisi | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6.1.2. Kan Şekeri Kontrolü | 30 |
| 2.6.1.3. Kortikosteroid Tedavisi | 32 |
| 2.6.1.4. Aktive Protein c Tedavisi | 33 |
| 2.6.1.5. Oksijenizasyon ve Solunum Destek Tedavisi | 34 |
| 2.6.1.6. Böbrek Yetmezliği Tedavisi | 35 |
| 2.6.1.7. Hematolojik Yetmezlik de Tedavi | 36 |
| 2.6.1.8. Stres Ülser ve Derin Ven Trombozu Proflaksisi | 37 |
| 2.6.2. Antimikrobiyal Tedavi | 37 |
| 2.7. Prognoz | 39 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 40 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 40 |
| 3.2. Hastalık Tanıları ve Tanımlar | 40 |
| 3.2.1. Sepsis Tanımı ve Tanısı | 40 |
| 3.2.2. Enfeksiyon Tanısı | 42 |
| 3.2.3. Hastalık Ağırlık Derecesi ve Organ Yetmezliği | 43 |
| 3.3. Sepsis Tedavisi | 44 |
| 3.4. Veri Kaydı | 46 |
| 3.4.1. Demografik Özellikler ve Yatışa Ait Veriler | 46 |
| 3.4.2. Enfeksiyon Odakları | 47 |
| 3.4.3. Sepsisin İlk Gününe Ait Veriler | 47 |
| 3.4.4. Hemodinamik İzlem | 47 |
| 3.4.5. Hemodinamik Destek Tedavisi | 48 |
| 3.4.6. Antimikrobiyal Tedavi | 48 |
| 3.4.7. Diğer Destek Tedavileri | 48 |
| 3.4.8. İzlem Sırasında Gelişen Organ Yetmezlikleri | 50 |
| 3.4.9. Sepsis Kılavuzuna Uyum | 50 |
| 3.5. İstatksel Analiz | 51 |
| 4. BULGULAR | 53 |
| 4.1. Hastalara Ait Genel Özellikler | 53 |
| 4.2. Sepsis Atakları | 56 |
| 4.3. Sepsis ilk Gününe Ait Veriler | 58 |
| 4.3.1. Hastalık Ağırlık Skorları ve Organ Yetmezlikleri | 58 |

| | |
|--|------------|
| 4.3.2. Vital Bulgular ve Laboratuvar Bulgular | 59 |
| 4.4. Hemodinamik İzlem | 61 |
| 4.5. Hemodinamik Destek Tedavisi | 64 |
| 4.6. Antimikrobiyal Tedavi | 64 |
| 4.7. Diğer Destek Tedavileri | 67 |
| 4.8. Sepsise Bağlı Morbidite ve Organ Yetmezlikleri | 71 |
| 4.9. Sepsiste Başarısızlığı Belirleyen Faktörler | 71 |
| 4.10. Sepsis Kılavuzuna Uyum | 73 |
| 5. TARTIŞMA | 74 |
| 5.1. Genel Özellikler | 74 |
| 5.2. Sepsis Odağı ve İzole Edilen Mikroorganizmalar | 76 |
| 5.3. Sepsis Kılavuzuna Uyum | 78 |
| 5.4. Antibiyotik Tedavisi | 83 |
| 5.5 Mortalite | 84 |
| 5.6. Septik Şokta Başarıyı Belirleyen Bağımsız Değişkenler | 86 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 89 |
| 7. EK | 92 |
| 8. KAYNAKLAR | 95 |
| 9. ÖZET | 112 |
| 10. SUMMARY | 114 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ | 116 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|-----------------|---|
| Tablo 1 | : Septik Şok Tedavisinde Kullanılan Vazoaktif İlaçlar |
| Tablo 2 | : Hastaların Genel Özellikleri |
| Tablo 3 | : Septik Şok Odakları ve Mikrobiyolojik Veriler |
| Tablo 4 | : Hastalık Ağırlık Skorları ve Organ Yetmezlikleri |
| Tablo 5 | : Vital Bulgular ve Laboratuvar Bulguları |
| Tablo 6 | : Hemodinamik İzlem |
| Tablo 7 | : Hemodinamik Destek Tedavisi |
| Tablo 8 | : Antimikrobiyal Tedavi |
| Tablo 9 | : Diğer Destek Tedavileri |
| Tablo 10 | : Sepsise Bağlı Yeni Gelişen Organ Yetmezlikleri |
| Tablo 11 | : Sepsiste Başarısızlığı Belirleyen Faktörler |
| Tablo 12 | : Sepsis Takibinde 2008 Sepsis Kılavuzuna Uyum |

KISALTMALAR

| | |
|------------------------|---|
| ABY | : Akut Böbrek Yetmezliği |
| ACCP | : Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlar Kurulu (<i>American College of Chest Physicians</i>) |
| ACTH | : Adrenokortikotropik hormon |
| AAH | : Akut Akciğer Hasarı |
| APACHE | : Akut Fizyoloji ve Sağlık Değerlendirmesi Skoru |
| APC | : Aktive Protein c |
| ARDS | : Akut Respiratuar Distres Sendromu |
| BUN | : Kan Üre Azotu |
| CDC | : <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |
| CRP | : C Reaktif Protein |
| ÇOYS | : Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu |
| DİK | : Dissemine İnvasküler Koagulasyon |
| FiO₂ | : İnspire edilen havadaki fraksiyonel Oksijen miktarı |
| GKS | : Glasgow Koma Skoru |
| Hct | : Hematokrit |
| HIV | : <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| IL | : İnterlökin |
| KOAH | : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı |
| LPS | : Lipopolisakkarit |

| | |
|--|--|
| LBP | : Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein |
| MV | : Mekanik Ventilasyon |
| NF-kB | : Nükleer Faktör kB |
| NIMV | : Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon |
| OAB | : Ortalama Arter Basıncı |
| PEEP | : Positive End-Expiratory Pressure |
| PAI-1 | : Plazminojen-Aktivatör İnhibitör Tip 1 |
| PO₂ | : Parsiyel Oksijen Basıncı |
| PO₂/ FiO₂ | : Parsiyel Oksijen Basıncı/ İnspire edilen havadaki fraksiyonel Oksijen miktarı |
| PaCO₂ | : Parsiyel Karbondioksit Basıncı |
| PCT | : Prokalsitonin |
| RIFLE | : Risk, Hasar, Yetmezlik, Kayıp, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (<i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease</i>) |
| SCCM | : Amerika Yoğun Bakım Derneği (<i>Society of Critical Care Medicine</i>) |
| SPSS | : Statistical Package for Social Sciences |
| ScvO₂ | : Santral Venöz Oksijen Satürasyonu |
| SvO₂ | : Miks Venöz Oksijen Satürasyonu |
| SVVHD | : Sürekli Venö-Venöz Hemodiafiltrasyon |
| SIRS | : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>) |
| SOFA | : <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> |

| | |
|--------------------------------|----------------------------|
| SVB | : Sanral Venöz Basınç |
| TLR | : Toll-like reseptör |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktör Alfa |
| YBÜ | : Yoğun Bakım Ünitesi |

1. GİRİŞ

Sepsis yüksek oranlarda mortalite ve morbiditeye neden olan, vücudun savunma sisteminin enfeksiyona karşı oluşturduğu sistemik inflamatuvar bir yanıttır.¹ Enfeksiyon durumunda vücutta, invaziv patojeni eradike etmek için bir lokal inflamatuvar süreç oluşur. Bu süreç, immun ve nöroendokrin sistem tarafından çok sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak, bu lokal kontrol mekanizması başarısız olursa sistemik inflamasyon meydana gelir ve enfeksiyon, sepsis, ağır sepsis ve septik şoka ilerler.²

Sepsis, önemli yoğun bakım yatış nedenlerinden biridir. Son yıllarda tanı ve tedavide invaziv girişimlerin artması, immünsupresif ve kemoterapötik ajanların yaygın kullanılması, organ transplantasyonlarında görülen artış, HIV (*Human immunodeficiency virus*) enfeksiyonunun yaygınlaşması ve mikrobiyal direncin artması ile sepsis insidansı artmıştır.^{3,4} Yıllık insidans 100,000'de 50-95 olgudur ve bu insidans her yıl %9 oranında artış göstermektedir.⁴

Sepsis, koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ölümün en önemli nedeni olduğu için büyük önem arz eder.⁵ Yoğun bakım alanında görülen tüm gelişmelere ve yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerine rağmen, sepsis mortalitesinde çok az bir düşüş sağlanabilmiştir.⁶ 2008 yılında Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan bir çalışmada, ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranı %64 olarak bildirilmiştir.⁷

Annane ve ark.'ın septik şokla izlenen hastaların epidemiyolojisini araştıran çalışmasında, 1993 yılında mortalite %62 iken; 2000 yılında %56 olarak saptanmıştır.⁸ Bu düzelmeyin, daha erken ve daha yoğun tedavi ile özgün antienfeksiyöz tedavilerin geliştirilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{9,10} 2005 yılında yapılan bir çalışmada, oluşturulmuş tedavi demetine tam uyularak tedavi edilen hastalar ile, bu tedavi demetine uyulmaksızın tedavi edilen hastalar karşılaştırılmıştır.¹¹ Buna göre, protokole uygun olarak tedavi edilen hastalarda ölüm oranı, protokole uygun tedavi edilmeyen hastaların ölüm oranından belirgin olarak düşük tespit edilmiştir (sırasıyla, %23 ve %49, p=0.01).¹¹ Literatürde yer alan çalışmalarda da, sepsis demetine uygun olarak yapılan tedavi ile, mortalitede düşüş gösterilmiştir.^{12,13} Bu nedenle, tüm YBÜ'lerde son dönemde gündeme gelen bu tedavi seçeneklerinin, uluslararası kılavuz doğrultusunda uygulanması, mortalitede düşüş sağlayabilmek için esas kabul edilmiştir.

Bu çalışma ile hedeflenen, 2009-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları YBÜ'de septik şok ile izlenen hastaların epidemiyolojik verilerini ortaya koymak, *Surviving Sepsis Campaign* tarafından oluşturulmuş 2008 uluslararası sepsis kılavuzu doğrultusunda tanı ve tedavimizi değerlendirmek, kılavuza uyumumuzu ortaya koymak ve septik şokta başarıyı belirleyen faktörleri belirlemektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1.TANIMLAR

Sepsis, hemodinamik değişikliklerle birlikte seyreden, tedavi edilmez ise şok, çoklu organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen bir enfeksiyon hastalığıdır.¹⁴ 1992 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlar Kurulu (ACCP: *American College of Chest Physicians*) ve Amerika Yoğun Bakım Derneği (SCCM: *Society of Critical Care Medicine*) tarafından yapılan ortak uzlaşı toplantısında sepsis, enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmış ve SIRS (*Systemic inflammatory response syndrome*) kriterleri belirlenmiştir.¹

Aralık 2001'de ise yine ACCP, SCCM, Amerika Toraks Derneği, Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Cerrahi Enfeksiyon Derneği'nin (SIS) destekleri ile uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmış ve sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir.¹⁵ Bu toplantıda mevcut SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarının, klinisyen ve araştırmacılar için kullanışlı olduğu kabul edilerek yeni tanımlamalar yapılmamıştır. Ancak, SIRS kriterlerinin hassas fakat özgül olmadığı düşüncesi ile çeşitli semptom ve bulgular eklenerek liste genişletilmiştir. Klinik bulgularla birlikte serum interlökin-6 (IL-6), prokalsitonin (PCT), c-reaktif protein (CRP) düzeyleri de tanıda kullanılabilir önerileri

getirilmiştir. Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri, hemodinamik dengesizlik veya organ yetmezliği olabilir. Bu nedenle listeye organ fonksiyon bozukluğu ile ilgili olarak “enfeksiyona sistemik yanıt belirteçleri” tanımı eklenmiştir.

Bu uzlaşma toplantısına göre yapılan tanımlamalar şu şekildedir¹:

Enfeksiyon

Steril konak dokularında mikroorganizma bulunması veya bu mikroorganizmanın invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevaptır.¹

Bakteriyemi

Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Burada etken viral ise viremi, fungus ise fungemi denir.¹

SIRS

Aşağıdaki klinik durumlardan iki veya daha fazlasının bulunduğu durumdur.¹

- ✓ Ateş (vücut ısısı >38.0 °C) veya hipotermi (vücut ısısı <36.0 °C)
- ✓ Taşikardi (kalp atım hızı >90 /dk)
- ✓ Takipne (solunum sayısı >20 /dk) veya hipokarbi [Parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) <32 mmHg]
- ✓ Lökositoz (lökosit sayısı $>12,000$ /mm³) veya lökopeni (lökosit sayısı <4000 /mm³) veya periferik yaymada >10 band formunun bulunması.

Sepsis

SIRS ile birlikte mikrobiyolojik olarak gösterilmiş veya klinik olarak şüphelenilen enfeksiyonun varlığıdır.¹

Ağır Sepsis

Sepsisle ilişkili olarak organ fonksiyon bozukluğu, perfüzyon bozuklukları veya sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanır. Sepsise bağlı hipotansiyon; sistolik kan basıncının 90 mmHg'den, ortalama arter basıncının (OAB) 65 mmHg'den düşük olması veya diğer hipotansiyon nedenlerinin yokluğunda sistolik kan basıncında ilk değerinden 40 mmHg daha fazla düşüş olmasıdır.¹

Septik şok

Yeterli sıvı tedavisine rağmen, sepsise bağlı hipotansiyonun devam etmesi ve beraberinde perfüzyon bozukluğu (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) ve organ fonksiyon bozukluğunun bulunmasıdır.¹

Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (ÇOYS)

Akut hastalık tablosundaki kişilerde organların denge sağlama yeteneklerinin kaybolması durumudur. Sepsiste ÇOYS, enfeksiyona karşı gelişen anormal konak yanıtına bağlı olarak meydana gelir.

Organ Yetmezlikleri

Organ yetmezliğinin çeşitli tanımları vardır. Bunlardan en çok kabul göreni Knaus ve ark.'ın tanımıdır.¹⁶ 1992'de yapılan bu tanımlama genel kabul görmüş, klinikte ve akademik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Bu tanıma göre; her organ için hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin ardışık 24 saat boyunca varlığı o gün için o organa ait organ yetmezliğini tanımlar.¹⁶

1. Kardiyovasküler yetmezlik

a. Kalp hızı ≤ 54 /dk

b. OAB ≤ 49 mmHg

- c. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon veya her ikisi
 - d. Serum pH ≤ 7.24 ve PaCO₂ ≤ 49 mmHg
2. Solunum yetmezliği
- a. Solunum hızı ≤ 5 /dk veya ≥ 49 /dk
 - b. PaCO₂ ≥ 50 mmHg
 - c. Organ yetmezliğinin dördüncü gününde ventilatör desteği gereksinimi
3. Böbrek yetmezliği (kronik diyalizdeki hastalar bu değerlendirmenin dışındadır)
- a. İdrar çıkışı ≤ 479 ml/24 saat veya ≤ 159 ml/8 saat
 - b. Serum BUN (Kan Üre Azotu) ≥ 100 mg/dl
 - c. Serum kreatinin ≥ 3.5 mg/dl
4. Hematolojik yetmezlik (aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
- a. Lökosit ≤ 1000 /mm³
 - b. Trombosit ≤ 20.000 /mm³
 - c. Hematokrit (Hct) $\leq \%20$
5. Nörolojik yetmezlik
- Glasgov koma skoru (GKS) ≤ 6 (sedasyon yokluğunda)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Ağır sepsis, toplumda sık görülen, yüksek oranda ölümlle sonuçlanan ve tedavisinde sağlık harcamalarının önemli bir kısmının kullanıldığı klinik bir durumdur.¹⁷ Sepsis tüm hastane yatışlarının %2'sini, YBÜ'ye yatırılan hastaların

da %10'unu oluşturmaktadır.⁸ İngiltere'de 2006 yılında yapılan bir çalışmada, YBÜ'lere kabul edilen hastaların %27'sini ağır sepsis tanılı hastaların oluşturduğu bildirilmiştir.¹⁸ Yapılan başka bir çalışmada ise hastaneye yatan tüm hastaların üçte birinin, YBÜ'ye kabul edilen hastaların yarısının sepsis tanısı aldığı ve bu hastaların yarıdan fazlasında ağır sepsis, dörtte birinde septik şok geliştiği bildirilmiştir.¹⁹

2.2.1. İnsidans

Amerika Birleşik Devletler'inde sepsis insidansı, 1979 yılında 82/100,000 iken, 2000 yılında 240/100,000 kişi olarak bildirilmiş olup, her yıl %7–8 oranında artmaktadır.⁴ Avrupa'da 8 ülkeden 28 YBÜ'de yapılan, 14,364 hastanın katıldığı bir çalışmada, ağır sepsis prevalansı %9-25 olarak bildirilmiştir.²⁰ Yirmidört Avrupa ülkesinde 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur.²¹ Türkiye'de göğüs YBÜ'de yapılan bir çalışmada, bir yıllık dönemde 176 hastanın 119 (%68)'unda ağır sepsis saptanmıştır.²² Ülkemizde toplum kaynaklı sepsis insidansı konusunda yeterli veri olamamakla beraber, YBÜ'lerdeki hastane kaynaklı bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir.^{23,24}

Sepsis insidansı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaşın üzerinde zirve yapmaktadır.²⁵ Erkeklerde sepsis insidansı ve sepsis nedenli mortalite oranları kadınlara oranla daha fazladır. Bu farklılığın altta yatan hastalık, enfeksiyon odaklarının farklılığı ve seks hormonlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{4,17}

Sepsise eğilim yaratan diğer faktörler; etnik köken (siyah erkekler daha yüksek riskli), eşlik eden hastalıklar, kanser, immün yetmezlik, kronik organ yetmezliği, alkol bağımlılığı ve genetik faktörler olarak tespit edilmiştir.^{2,17}

2.2.2. Mortalite

Sepsise bağlı mortalite tüm hastane mortalitesinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletler'inde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (*National Center for Health Statistics*) verilerine göre sepsis, koroner dışı YBÜ'lerde en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir. 1997-1998 yılları arasında 8 ülkede ve 28 YBÜ'de toplam 14,364 hastada yapılan bir çalışmada, mortalite, enfekte olmayan hastalarda %17 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %54 olarak saptanmıştır.²⁰

Sepsiste mortalite, sepsisten septik şoka ilerledikçe belirgin olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda mortalite hızları SIRS'da %6-27, sepsiste %20-36, ağır sepsiste %18-52, septik şokta %46-82 arasında değişmektedir.²⁶

2.3. PATOGENEZ

Sepsis, mikrobiyal patojenler veya bunların antijenik yapıları ile karşılaşan konak içerisinde humoral sistemin aktive olması ve çeşitli sitokinlerin salınması sonucu oluşan sistemik inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolizis sonucu gelişir.

Patogenezden mikroorganizma ve konağın cevabı sorumludur. Sonuç olarak da sistemik inflamasyon, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkmaktadır.^{27,28}

Vücudun savunma mekanizmalarında bozulma, lokal veya sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlar.²⁴ Mikroorganizmalar, deri ve mukozalarda oluşan bariyeri geçtiklerinde doğal bağışıklık sisteminin üyeleri olan makrofajlar, mast hücreleri ve dendritik hücreler ile karşılaşılır.² Vücudun doğal immünesi tarafından algılanan ve tanınan bakteri ürünlerine, patojen-bağımlı moleküler paternler denir.²⁹ Mikroorganizmalara ait patojen-bağımlı moleküler paternler, immün sistem hücrelerindeki patern-tanıyıcı reseptörler tarafından tanındığında, doğal immün sistem cevabı gelişir.^{28,30} Patern-tanıyıcı reseptörler, yapısal olarak farklı proteinlerdir ve birkaç reseptör ailesini [örneğin “*Toll-like*” reseptörler (TLR), kollajenöz lektinler] kapsarlar.³⁰

Lipopolisakkaritlerin (LPS) septik süreci başlatabilmesi için, konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gereklidir.³¹ CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14), dolaşımda da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılırlar.³² Lipopolisakkaritler, LPS-bağlayıcı proteine bağlanarak CD14 vasıtasıyla makrofaj yüzeyinde bulunan TLR-4’ü uyarırlar.^{33,34} Sonrasında hücre içi sinyal iletim yollarını stimüle ederek sitozolik nükleer faktör kB (NF-

kB)'nin aktivasyonunu sağlar. Aktive NF-kB, sitoplazmadan nükleusa giderek sitokinlerin transkripsiyonunu başlatan bölgelere bağlanır, hücre içinde tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi pek çok sitokin (IL-1, IL-12), kemokin (IL-8, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α), lipid mediyatörleri (prostoglandinler, lökotrienler) sentezleyecek kaskatları ve T hücre alt gruplarının farklılaşmasını tetikler.³⁵ Bu birincil mediyatörler, inflamasyonu daha da şiddetlendiren değişik ikincil mediyatörlerin açığa çıkmasında rol oynarlar. Antjen-antikor kompleks aktivasyonunun dışında, kompleman sistemi de bakteri yüzeyindeki endotoksinlerle stimüle olabilir. Kompleman 5a (C5a), proinflamatuvar mediyatörleri üreten makrofajları stimüle eder. İmmün yanıtı arttıran diğer mediyatör olan makrofaj migrasyon inhibitör faktör, sepsisin başlangıcından 8 saat sonra ortaya çıkar ve proinflamatuvar mediyatörleri oluşturacak T- hücreleri ile makrofajları aktive eder. Sepsisin başlangıcından 24 saat sonra yüksek-mobiliteli B1 protein grubu düzeyi artar ve endotoksine bağlı sepsis oluşmasında ön plana çıkar ve diğer fagositik hücreleri stimüle eder.³⁶

Tümör nekroz faktör alfa'nın düşük dozlarda etkisi lokaldır, ana etkisini lökosit ve endotel hücreleri üzerine yapar. Bakteri öldürülmesi ve endotel geçirgenliğinde artış meydana gelir. Tümör nekroz faktör alfa aynı zamanda karaciğerden akut faz proteinlerinin (örn: CRP, serum protein A vb.) üretim ve salınımını artırır. Bu mediyatörlerin bir kısmı inflamasyonu arttırıcı (TNF- α , IL-1, IL-6 vb), bir kısmı ise inflamasyonu önleyici (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Bu sitokinlerin artışı sonucu koagülasyon kaskadını başlatan faktör VII üretimi artar.

Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder ve protrombin, trombine ve nihayetinde fibrinojenden fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetmezlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmasıdır. Bahsedilen olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında da bir azalma söz konusudur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir.

Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler; antitrombin, protein c ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar, pıhtılaşmayı baskılamaları yanında antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkati çekerler. Aktive protein c (APC), faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eder ve PAI-1'in sentezini inhibe eder. Aktive protein c; apoptozu, lökositlerin adezyonunu ve sitokin üretimini azaltır.²⁷ Bu nedenle APC replasmanının sepsis tedavisinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak TNF, bir yandan doku faktörü ve doku plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeyini arttırırken, diğer yandan antitrombin, APC ve doku plazminojen aktivatör düzeyini azaltmakta ve bu sayede tromboz gelişimine yol açmaktadır. Ciddi sepsisli olguların yaklaşık yarısında görülen bu yaygın damar içi pıhtılaşma, bu hastalarda ortaya çıkan çoklu organ yetmezliğinden başlıca sorumlu mekanizmadır.²⁸

Gözlenen bu sistemik antiinflamatuvar yanıt, hastalarda immün baskılanmaya ve ikinci enfeksiyon ataklarına sebep olabilir. Sepsisli hastalarda immüsupresyonun potansiyel mekanizmaları; inflamatuvar cevaptan (Th1) antiinflamatuvar cevaba (Th2) kayma, anerji, CD4+ T hücrelerde, B hücrelerde ve dentritik hücrelerde apoptozun indüklediği kayıp, major-histokompatibilite-kompleks sınıf II moleküllerinin, CD14 ve kostimülatör protein B7 gibi konak savunmasında önemli olan bazı hücre yüzey reseptörlerinin makrofajlarda ekspresyonunun azalması ve apoptotik hücrelerin immüsupresif etkileridir.^{28,30,37}

Septik hastalarda bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedeni de lenfosit apoptozisidir.³⁸ Lenfositlerde, dendritik hücrelerde, dalak ve lenfoid dokuda gösterilen apoptozisin, sitokinlerin sellüler kaspaz 8'i ve kaspaz 3'ü aktive etmesiyle meydana gelmektedir.³⁷ Ağır sepsiste bir sonraki tedavi hedefi bu yolaklardır.

2.4. ETYOLOJİ

Sepsis tablosu sırasıyla en sık bakteriler, mantarlar, virüsler ve parazitlerle meydana gelmektedir.⁸

Sepsiste sorumlu mikroorganizma, %20-30 olguda, başvuru öncesindeki antibiyotik tedavisi veya düşük hassasiyetteki kan kültürlerine bağlı olarak tespit edilemeyebilir.^{2,4,20} Sepsis etkeni olarak 1979 ile 1987 yılları arasında gram negatif bakteriler ön planda iken, sonraki yıllarda gram pozitif bakteriler ön plana çıkmıştır.⁴ Sepsis nedeni olarak 2000 yılında bildirilen mikroorganizmalar arasında gram pozitifler %30-50, gram negatifler %25-30, polimikrobiyal enfeksiyonlar %25, çok ilaç dirençli bakteriler ve funguslar %25, virüs ve parazitler %2-4 oranındadır. Fungal nedenli sepsislerdeki artış 1979-2000 yılları arasında %207 olarak saptanmıştır.^{2,4,20}

Sepsiste bakteriler en yaygın patojenlerdir. Sepsise neden olan bakterinin türü, sepsisin hastane içi yada dışında gelişmiş olan bir enfeksiyona ikincil gelişmesine göre değişiklik gösterir.²⁴ Toplumda gelişen enfeksiyonlara bağlı sepsislerde; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ve diğer bağırsak bakterileri en sık izole edilen bakterilerdir. Anaerob bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsislerde az oranda etken olabilirler.³⁹ Hastane kaynaklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerde ise en sık etkenler; *S. aureus*, koagülaz negatif *staphylococcus*, *Enterococcus* türleri, *E. coli* ve diğer barsak bakterileri, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermantatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalardır. Anaeroplarm, nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmesi düşük orandadır.

Hastane kaynaklı enfeksiyona bağlı gelişmiş sepsislerde, asıl belirleyici etmen, o hastanenin hatta o birimin florasıdır. Hastanelerde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastane mikroçevresinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu sayede mikrofloradaki duyarlı bakteriler ortadan kaldırılırken, dirençli suşlar seleksiyona uğramaktadır. Hastane mikroflorasındaki bu değişikliğin, sadece kullanılan antibiyotikler ve bunların kullanım yaygınlığına değil, hastanenin tipi, yatan hastaların altta yatan hastalıklarının ağırlığı gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Dolayısıyla hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı servisleri arasında etken bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları arasında değişiklikler olması kaçınılmazdır. Bu nedenle her hastanenin kendi florasını ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını bilmesi ve bu durumun sürekli olarak izlenmesi gereklidir.

Sepsiste enfeksiyon odakları, üniteden üniteye değişmekle birlikte sıklıkla akciğerler, üriner sistem, kan dolaşım yolu ve abdomendir. Yirmidört Avrupa ülkesinde 198 YBÜ'yü kapsayan toplam 3,147 hastanın katıldığı bir çalışmada, sepsisli olgularda en sık enfeksiyon odağı olarak %68 akciğerler, %22 batın, %20 kan ve %14 üriner sistem bulunmuştur.²¹ Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan bir çalışmada enfeksiyon odağı olarak %57 akciğerler, %21 üriner sistem, %11 batın saptanmıştır.⁷

2.5. TANI

Sepsisde tanı, ayrıntılı öykü ve fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak konulur.

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastalardan alınan dikkatli öykü, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi sepsisin erken tanısında önemlidir. Hastalarda sepsise zemin hazırlayan faktörler (transplantasyon, kemoterapi, cerrahi girişim gibi) dikkatle sorgulanmalıdır. Hasta üzerinde takılı olan yapay cihazlar (port kateteri, protez, kalp pili vs) sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Tüm pansumanlar açılıp yara yerleri dikkatlice kontrol edilmelidir. Yatalak hastalarda bası yerleri mutlaka dikkatlice muayene edilmelidir.

Sepsisde mevcut klinik semptom ve bulgular; sepsisin vital bulgular üzerine etkileri, doku perfüzyon bozuklukları ve organ yetmezlikleri, sepsis odağına bağlı klinik semptom ve bulgular olmak üzere üçe ayrılarak incelenebilir.

2.5.1.1. Vital Bulgular

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişmektedir. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi; bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda

hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immüsupresif hastalarda ateş görülmeden sepsis gelişebilir. Bu hastalarda hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, sepsis yönünden değerlendirilmelerini gerektirir.⁴¹⁻⁴³

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz gözlenmesi, sepsisi ilk planda düşündürmelidir.⁴³⁻⁴⁵

Taşikardi, sepsiste çok sıktır ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu; hacim eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için kompanzasyon mekanizmasıdır.⁴⁶

2.5.1.2. Doku Perfüzyon Bozuklukları ve Organ Yetmezliğine Bağlı Semptomlar

Sepsisin önemli komplikasyonlarından biri de organ yetmezlikleridir ve ortaya çıkan semptomların çoğunluğu organ yetmezlikleri sonucunda ortaya çıkar. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir.

Sepsis, en önemli etkilerini kardiyovasküler sistem üzerinde yapmaktadır. Sepsisin erken döneminde kardiyak debi artar. Periferik damar direnci azalır. İntraarteryal kan basıncı düşer. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır. Bu dönemi şok takip eder. Hastalarda hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir. Deri sıcaktır. Şokun uzamasıyla periferik vazokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluk belirtileri ortaya çıkar. Anüri gelişir, deri soluk ve soğuktur. Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm takip eder.^{41,42,47,48}

Sepsiste akciğer komplikasyonları da önemli yer tutar. Bunlar hiperventilasyon, ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) ve solunum kaslarında yetersizliktir. Sepsis hastalarının %25-42'sinde ARDS oluştuğu ve hipotansiyon ile sıklığının arttığı bildirilmiştir.⁴⁹ Klinik tablo hipoksi, sağ-sol şant ve yaygın akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. Solunum kaslarında güçsüzlük ilerleyici hiperkapni, apne ve ölüme kadar götürür.^{41,45,50}

Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri gözlenir. Oligüri saatlik idrar çıkışının 20 ml'den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon bozuklukları görülür.²⁴

Hepatik yetmezlik, hipoperfüzyona bağlı olarak gelişir. İntrahepatik kolestaz ve minimal hepatosellüler nekroz sonucunda gelişen hiperbilirubinemiye bağlı sarılık görülebilir.⁵¹ Şoka bağlı gelişen şantlar nedeni ile mezenterik dolaşım bozulur. İleus gelişebilir ve gastrointestinal duvar geçirgenliğinin artması bakteriyel translokasyona neden olarak hastanın klinik durumunu ağırlaştırabilir.

Sepsis, en sık akut dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) nedenidir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazen de gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, damardan enjeksiyon yerlerinde ve intraarteryal kateter yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok, DİK tablosunu ağırlaştırır. Dissemine intravasküler koagülasyon, hem gram negatif bakteriyel sepsislerde ve hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde görülme sıklığı daha fazladır.^{42,52,53}

Sepsiste merkezi sinir sistemi tutulumu sıklıkla var olmakla birlikte genellikle fark edilmez. Bu tip ensefalopati, merkezi sinir sisteminin doğrudan enfekte olmasına bağlı değildir. En sık olarak mental durumdaki değişme, yanıtızsızlık ve koma ile kendini gösterir.⁵⁴ Sepsis ilişkili ensefalopati geri döndürülebilir olmakla birlikte varlığı prognozu etkilemekte ve ağırlık derecesine bağlı olarak mortalite artmaktadır.⁵⁵ Özgün bir tedavisi yoktur ve iyileşme sepsisin bütün olarak tedavisine bağlıdır.

2.5.1.3. Enfeksiyon Odağına Bağlı Semptom ve Bulgular

Sepsiste enfeksiyon odakları sıklıkla akciğer, üriner, abdomen, kan dolaşım yolu ve yumuşak dokudur. Akciğer grafisinde yeni veya ilerleyici ve kalıcı infiltrasyon, konsolidasyon yada kavitasyon, klinik olarak ateş, yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne, yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya solunum sekresyonlarında veya aspirasyon ihtiyacında artış, fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması, gaz değişiminde kötüleşme [Parsiyel oksijen basıncı/ İnspire edilen havadaki fraksiyonel oksijen miktarı ($PaO_2/FiO_2 \leq 240$)], oksijen ihtiyacında veya ventilasyon ihtiyacında artış, ≥ 70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği pnömoniyi düşündürmelidir.⁵⁶

Ateş, titreme, hipotansiyon, kateter çevresinde hiperemi kan dolaşım yolu enfeksiyonunu⁵⁶; pürülan idrar, ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik duyarlılık üriner sistem enfeksiyonunu düşündürmelidir.⁵⁶

Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^\circ C$), bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya sarılık abdominal enfeksiyonu; ilgili bölgede lokalize ağrı yada hassasiyet, kızarıklık, şişlik, ısı artışı yumuşak doku enfeksiyonunu akla getirmelidir.⁵⁶

Odağı belirlemek yönünden sistemik muayene en temel yol göstericidir. Bu inceleme sürecinde cerrahi ve diğer yaralar (dekübit) mutlaka gözden

geçirilmeli, kateter giriş yeri ve ekstremiteler incelenmeli ve flebit, selülit gibi enfeksiyonlar saptanmalıdır.

2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri

Sepsiste, klinik evrelerine göre farklı laboratuvar bulguları gözlenir.

2.5.2.1. Kan Sayımı ve Periferik Yayma

Periferik kan sayımında nötrofil hakimiyetinde lökositoz ve sola kayma saptanabilir. Lökosit sayısı $12,000/\text{mm}^3$ üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı $50-100,000/\text{mm}^3$ 'e kadar ulaşır. Özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği deposu yeterli olmayan hastalarda lökopeni görülür. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon ve *Döhle* cisimleri bakteriyemi için özgün kabul edilmemekte, fakat vakuolizasyon bakteriyeminin önemli işareti kabul edilmektedir.⁵⁷

Sepsiste eritrosit yapımı azalır, ancak enfeksiyon uzamaz ise bu anemiye neden olmaz. Bununla birlikte sepsiste serum demirinde azalma görülebilir.⁵⁷ Lenfopenin, nötrofili gibi bakteriyemi belirleyicilerinden olabileceği belirtilmiştir.^{41,42,44,53,58,59} Sepsiste kan sayımında görülebilen değişikliklerden biri de trombositopenidir. Trombositopeni öncelikle DİK'i düşündürmelidir, ancak enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması ve immün yıkım unutulmamalıdır.⁶⁰

2.5.2.2. Serum Biyokimyası

Sepsiste böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Böbrek yetmezliğine bağlı üre, kreatinin yüksekliği saptanabilir. Karaciğer enzimlerinde kolestatik tarzda yükselme olabilir. Özellikle direk bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede artış görülür.⁶⁰

Sepsiste artan insülin direnci, katekolamin, kortizol ve glukagon artışı sonucu gelişen glikojenolizis ve artmış glukoneogenezise bağlı hiperglisemi görülebilir.⁶¹ Hipogliseminin olması akla adrenal yetmezliği getirmelidir.

2.5.2.3. Arteryal Kan Gazı

Sepsisin erken döneminde hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz⁴³⁻⁴⁵, hipotansiyonun uzaması ve şok gelişmesi ile geç dönemde metabolik asidoz gelişir.^{43,44} Akut akciğer hasarına (AHA) bağlı hipoksi ($PO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) görülebilir.

Sepsiste serum laktat düzeyleri artmış olabilir, yüksek laktat düzeyleri bozulmuş dolaşımı ve doku hipoksisini gösterebileceği gibi, artan glikolize bağlı artan pürivat düzeyi ile ve azalmış hepatik klirens nedeniyle de olabilir.⁶²

2.5.2.4. Enfeksiyon Belirleyicileri

Sepsis kliniğinde klinik semptomlar ve basit laboratuvar tetkikleri, tanı ve prognozda yetersiz kalmakta iken, tedavi sürecini takipte de yeterli değildirler. Beyaz küre yerine tanı, tedavi takibinde ve prognozu göstermede CRP ve PCT kullanılmaktadır.

Sepsis tanısında CRP'nin duyarlılığı %68-98, özgüllüğü %40-78 arasında bulunmuştur. Tek bir ölçümle sepsis tanısı konmasında CRP'nin güvenilir bir parametre olmadığı ve sepsis prognozu konusunda da yeterli bilgi vermediği sonucuna varılmıştır.^{63,64}

Prokalsitonin, bakteriyel LPS uyarısı ile mononükleer hücrelerden ve TNF- α , IL-6 uyarısı ile karaciğer hücrelerinden sentezlendiği sanılmaktadır. Prokalsitonin düzeyi ağır bakteriyel enfeksiyonlarda yükselirken, viral ve inflamatuvar hastalıklarda düşük seviyelerde kalır. Sepsiste erken dönemde yükselmesi, kısa zamanda ve kolay saptanabilmesi nedeniyle sepsisin tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olabileceği düşünülmektedir.⁶⁵ Hasta grupları ve sınır değer farklılıklarından dolayı, yapılan çalışmalarda, sepsis tanısında PCT duyarlılığı %65-97 özgüllüğü %48-94 arasında bulunmuştur.^{63,64} Sağlıklı kişilerde PCT 0,5 ng/ml'den daha düşüktür.⁶⁶ Ölçülen PCT değeri 0,5 ng/ml'nin üzerinde ise anormal durumları akla getirmelidir. Prokalsitonin değeri 0,5-2 ng/ml arasında ise hafif derecede artmış, 2-5 ng/ml arasında ise orta derecede artmış, 5 ng/ml'yi geçen değerler ise çok yüksek olarak kabul edilir. Ağır sepsis ve septik şok

durumunda PCT değeri genellikle 10 ng/ml'nin üzerindedir.⁶⁶ Viral enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda serum PCT düzeyi 1 ng/ml'yi geçmez.⁶⁶ Sepsis sırasında 2 ng/ml'nin üzerinde seyreden bu değerin 1000 ng/ml'ye yükselebildiği görülmüştür.⁶⁶

Birçok çalışmada CRP ve PCT kıyaslandığında, sepsisin ağırlığı ve prognozunu göstermekte PCT'nin daha başarılı bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.^{67,68} Simon ve ark., yaptıkları metaanaliz sonucunda hastaneye yatırılan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tanısında PCT seviyesi ölçümünün, CRP ölçümüne kıyasla daha başarılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır.⁶⁹

2.5.2.5. Mikrobiyolojik İnceleme

Sepsis tanısı konulduğunda en önemli adım, odağın ve etkenin gösterilmesidir. Bu açıdan alınan kültürlerin antibiyotik tedavisinden önce alınması en temel uyarı olarak hatırlanmalıdır.^{68,70,71} Ancak olguların yaklaşık %30'unda kültürde üreme olmadığı akılda tutulmalıdır.⁴³ Bakteriyemi odağını saptamak amacı ile eş zamanlı olarak kateter, solunum yolları, üriner sistem ve varsa vücudun başka bir yerindeki lokal enfeksiyon odağından kültürler alınmalıdır.

Sepsis şüphesi olan her hastadan kan kültürü alınması şarttır. 15-30 dakika arayla alınan iki kan kültürü ya da aynı anda farklı venlerden alınan kan kültürü kullanılabilir. Endokardit olasılığı yada nadir patojenler düşünülüyorsa 6-8 şişe

alınması önerilmektedir.⁷² Her mililitre kan etkeni saptama olasılığını %3 kadar artırmaktadır.⁷³⁻⁷⁵ Erişkinlerde şişe başına 10 ml kan alınması önerilir.⁷² Tek bir şişeden cilt florası olmayan bir üreme varlığı anlamlı kabul edilirken, cilt florasının (koagülaz negatif *staphylococcus*, *difteroid* çomak, viridans grubu *streptococcus*, *Bacillus* türleri) tek kan kültüründe üremesi kontaminasyon olarak yorumlanmaktadır. Unutulmamalıdır ki, her kan kültürü üreme sonucu hasta başında ve hastaya özel olarak yorumlanarak kesin karar verilmelidir.^{70,72} Kateter varlığında kan kültürü, kateter ve periferden eş zamanlı olarak alınarak laboratuvara gönderilmelidir. Üremeyi sinyal ile izleyen kan kültürü sistemlerinde, eş zamanlı alınan perifer ve kateter kan kültürlerinde, eğer kateterden alınan kan kültürü 2 saat ya da daha erken bir saatte sinyal veriyorsa, kateter kaynaklı enfeksiyonu saptamak yönünden son derece faydalı bulunmuşlardır.^{76,77} Santral venöz kateter dışında diğer damar içi kateterler hatta periferik venöz kateterler de zaman zaman enfeksiyon odağı olabilirler ve özellikle YBÜ hastalarında dikkatle izlenmeleri gerekir.⁷⁸

Solunum yolu enfeksiyonlarında tanı için, hasta balgam verebiliyorsa balgamdan, mekanik ventilasyon (MV) altında ise endotrakeal tüpten endotrakeal aspirat kültürü alınması önemlidir. Sepsis hastasında alınan örnekler, öncelikle doğrudan mikroskopide gram boyama ile incelenmelidir. Şuçlanan mikroorganizmanın gösterilmesinde endotrakeal aspirattan yapılan gram boyama yararlı olabilir.⁷⁹

2.5.2.6. Diğerleri

Sepsiste hipofizer hormonların pulsatil salınımı bozular.⁸⁰ Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına yetersiz kortizol yanıtı ile karakterize göreceli adrenal yetmezlik gelişebilir.⁸¹

Sepsiste pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin prognostik önemleri ve tanı değerleri hakkında çalışılan hasta grupları ve incelenen farklı değişkenlere bağlı olarak kesin bir görüş birliği yoktur. TNF- α , IL-1b, IL-6 ve IL-8 düzeyleri sepsiste yükselir ve belli bazı çalışmalarda hastalığın ciddiyeti ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde sepsisin izlenmesinde bu moleküllerin araştırılmasının pratik olarak anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır.

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Enfeksiyon kaynağını teyit etmek için görüntüleme işlemleri yapılabilir. Akciğer grafisi tüm hastalara önerilir. Özellikle apselerin saptanmasında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi genellikle gereklidir. Yoğun bakım dışı transfer için uygun olmayan hastalarda yatak başı ultrason yapılabilir.⁷⁹ Enfeksiyonun kesin odağının tesbitinde nükleer tıp yöntemlerinden de yararlanılabilir.⁴¹

2.6.TEDAVİ

Ađır sepsis veya septik Őok dūŐınūlen hastalar, hemodinamik durum ve enfeksiyonun hızlı kontrol edilebileceđi, organ yetmezliklerinin, nōro-endokrin ve homeostatik yanıtların desteklenebileceđi, yakın takibin yapılabileceđi YBÜ'lerde izlenmelidir.²

Sepsisin ilk 6 saati erken dōnem sepsis olarak tanımlanır. Bu dōnemde yapılacak uygun tedavi, mortalite hızını azaltacaktır. Bu dōnemde uygun destek tedavisi ve odak kontrolū vazgeçilmezdir.

Başarılı ilk destek tedavisi sonrası en kısa sürede kaynak kontrol önlemleri yerine getirilmelidir. Enfeksiyon odağının özđün anatomik yeri mümkün olan en hızlı şekilde, tercihen sepsis tanısından sonra ilk 6 saat içinde belirlenmeli ve kontrol altına alınmalıdır.^{10,79}

2.6.1. Destek Tedavisi

Sepsiste, destek tedavisi antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir. Sepsiste destek tedavisi; başlangıç destek tedavisi, kan Őekeri kontrolū, kortikosteroid tedavisi, APC tedavisi, solunum ve renal yetmezlik tedavisi, hematolojik yetmezlik tedavisi olarak incelenebilir.

2.6.1.1. Başlangıç Destek Tedavisi

Septik şok tedavisinde ana hedef kan hacminin düzeltilmesi, yeterli doku perfüzyonunun ve dokuların oksijen ihtiyacının sağlanmasıdır.

Hipotansiyon veya serum laktat düzeyi >4 mmol/L olan hastalarda mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini azaltmak için derhal sıvı desteğine başlamalı, YB'ye yatış için gecikilmemelidir. Başlangıç destek tedavisinde hedefler şu şekilde olmalıdır⁷⁹;

- OAB ≥ 65 mmHg
- İdrar ıkışı $\geq 0,5$ ml/kg/saat
- Santral venöz basınç (SVB): 8–12 mmHg (MV'deki hastalarda, diyastolik yetmezlik, artmış abdominal basınçlı hastalarda ≥ 12 mmHg)
- Santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO₂) $\geq 70\%$ veya miks venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) $\geq 65\%$.

Ağır sepsis, septik şok tablosunda olan hastalara, sıvı tedavisi miktarına kılavuzluk etmesi ve vazoaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Süperior vena kava ile sağ atrium bileşkesinden llen SVB nyk değerlendirme açısından önemlidir. Venöz dönüşün artması (nyk) bir noktaya kadar atım hacmini artırmaktadır. İdeal SVB değerinin ne olduğu bilinmemekle birlikte 12 mmHg üzerindeki değerlerde sıvı verilmesinin atım hacmini artırma şansı

düşüktür. Aslında sıvı yüklemesine cevabın değerlendirilmesi için altın standart, bolus tarzında verilen sıvıyla kardiyak debide artışın saptanmasıdır.⁸² Akciğer ödemi oluşmaması için SVB takip edilmelidir. Akciğer ödemi pulmoner yatakta hidrostatik basınç >18 mmHg olduktan sonra başlar. Şok tiplerinin bir çoğunda hızlı sıvı yüklemesi kardiyak fonksiyonları ve sistemik oksijen sunumunu artırarak doku perfüzyonunu düzeltir ve anaerobik metabolizmayı durdurur.⁸³ Hipotansif septik hastaların %50'sinde sadece sıvı replasmanı ile hemodinamik bozukluk düzeltilebilir.

Sepsiste sıvı tedavisinde kolloidler ile kristaloidler arasında herhangi bir farklılık gösterilememiştir.⁸⁴ Kristaloid ve kolloidler hücre dışı alana dağılım açısından farklılık gösterirler. Bu nedenle, aynı etkiyi sağlamak için kolloid sıvıya oranla yaklaşık 3 kat daha fazla kristaloid sıvı verilmesi gereklidir. Hipovolemi şüphesi olan hastalarda 30 dakika içinde 1000 ml kristaloid veya 300-500 ml kolloid verilmelidir. Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu varlığında daha hızlı ve daha büyük hacimler gerekli olabilir. Septik hastalarda taşikardi nedeni multifaktöriyel olmasına rağmen, sıvı resüsitasyonu ile artmış nabız hızında azalma intravasküler dolumun düzelmesinde yararlı bir göstergedir. Hemodinamik düzelme devam ettikçe (kan basıncı, kalp hızı, idrar çıkışı) sıvı puşelerine devam edilmelidir. Hemodinamik iyileşme olmaksızın kardiyak dolum basıncında artış olursa sıvı verme hızı azaltılmalıdır.⁷⁹

Miks venöz oksijen saturasyonu pulmoner arterden, ScvO₂ santral ven kateterizasyonu ile süperior vena kava veya sağ atriumdan alınan kanın oksijen saturasyonudur. Miks venöz oksijen saturasyonu veya ScvO₂ azalması oksijen sunumunun yetersiz olduğunu gösterirken, normal olması doku oksijenizasyonunun yeterli olduğu anlamına gelmez. Artmış laktat düzeyi ile birlikte normal veya artmış ScvO₂ dokuların oksijen alımında veya kullanımında bozukluk olduğunun göstergesi olabilir. Septik hastalarda SvO₂ düzeyinin %65, ScvO₂ düzeyinin %70 üzerinde tutulması önerilmektedir. Bu hedef, oksijen, inotrop ajanlar ve gerekirse kan transfüzyonu ile sağlanmaktadır.¹⁰ Yapılan çalışmalarda ScvO₂ optimizasyonun mortalitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{10,85}

Sepsiste, verilen sıvı tedavisine rağmen hedef arteriyel basınç sağlanamıyorsa, vazopressör ilaçlar başlanmalıdır. Vazopressör gereken hastalara mümkün olan en kısa zamanda intraarteriyel kateter yerleştirilmelidir. Tedavi seçenekleri olan dopamin ve norepinefrinin birbirlerine gösterilmiş üstünlüğü yoktur. Dopamin kalp hızı ve atım hacmi artışına bağlı kardiyak debi ve ortalama arter basıncını artırır. Norepinefrin, vazokonstriktif etkisine bağlı ortalama kan basıncını artırır. Norepinefrinin, inotropik ve kronotropik etkisi dopamine kıyasla daha azdır. Her ikisinde septik şokta ilk ajan olarak kullanılabilir. Norepinefrin, dopaminden daha etkilidir ve septik şoklu hastalarda hipotansiyonu düzeltmede daha etkili olabilir. Epinefrin, fenilefrin veya vazopressin septik şokta ilk olarak

tercih edilmemelidir. Kan basıncı norepinefrin veya dopamine iyi cevap vermiyorsa ilk olarak epinefrin kullanılmalıdır.⁷⁹

Dobutamin, kardiyak debisi düşük, artmış kardiyak dolum basıncı olan hastalarda miyokardiyal yetmezlik varlığında inotrop olarak çoğu zaman diğer vazopressörlerle birlikte kullanılmaktadır. Kan basıncı kontrol altına alınmadan kullanılırsa hipotansiyonu derinleştirebilir. Dobutamin dozu, ölçülebiliyorsa kardiyak debi veya indirek göstergesi olan SvO₂, ScvO₂ değerlerine göre titre edilmelidir. Eğer kardiyak debi ölçülemezse, inotrop/vazopressör kombinasyonu önerilir.⁷⁹

Tablo 1. Septik Şok Tedavisinde Kullanılan Vazoaktif İlaçlar

| İlaç | Farmakolojik rolü | Klinik etki | Doz aralığı |
|--------------|---|---------------------------------------|---------------|
| Epinefrin | Alfa ve beta-adrenerjik agonisti | Kronotrop, inotrop, vazokonstriksiyon | 5- 20 µg/dk |
| Norepinefrin | Alfa ve beta-adrenerjik agonisti * | Kronotrop, inotrop, vazokonstriksiyon | 5- 20 µg/dk |
| Dopamin | Dopamin ve beta-adrenerjik agonisti, artan dozda alfa-adrenerjik etki | Kronotrop, inotrop, vazokonstriksiyon | 2-20 µg/kg/dk |
| Dobutamin | Beta-adrenerjik agonisti | Kronotrop, inotrop, vazodilatasyon | 5-15 µg/kg/dk |
| Fenilefrin | Alfa-adrenerjik agonisti | Vazokonstriksiyon | 2-20 µg/dk |

*Alfa adrenerjik etki, beta adrenerjik etkiden fazla.

2.6.1.2. Kan Şekeri Kontrolü

Kritik hastalarda daha önceden diyabet tanısı olmasa bile, insülin duyarlı dokularda glukoz alımı azalır, endojen glukoz yapımı artar ve hiperglisemi gelişebilir.⁸⁶ Kritik hastalarda yapılan çalışmalarda hafif hipergliseminin bile kalp

ve beyinde iskemi-reperfüzyon hasarını arttırdığı kanıtlanmıştır.^{87,88} Ayrıca hipergliseminin proinflamatuvar özelliği mevcuttur. Bakteriye savunmayı ve fagositozu bozarak enfeksiyon riskini artırır.⁸⁸ Kritik hastalarda hiperglisemi; hastanede kalış süresinde, organ yetmezliği ve enfeksiyon gelişme riskinde ve daha önemlisi mortalitede artış ile ilişkilidir.^{89,90}

Van den Berge ve ark., cerrahi hastalarda yaptıkları çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalarında; sıkı kan şekeri kontrolü (80-110 mg/dl) yapılan hasta grubunda, kan şekerinin konvansiyonel sınırlarda tutulan (180-200 mg/dl) gruba göre morbidite (organ yetmezliği, MV süresi, kritik hastalık nöropati/myopatisi) ve mortalitesinin daha az olduğunu saptamışlardır.⁸⁶ Bu çalışmada konvansiyonel tedavi ile mortalite %8'den %4.6'ya düşmüştür (p<0.04). Sıkı kan şekeri kontrolünün yararı, özellikle 5 günden daha uzun süre YBÜ'de yatan hastalarda daha belirgin olmuştur ve bu durum hastalarda mortaliteyi %20'den %10.6'ya düşürmüştür (p:0.005).⁸⁶ Bu çalışma, sepsis hastalarının izleminde bir çığır açmış ve kan şekerinin kritik hastalarda sıkı kontrolü uluslararası tüm kılavuzlara girmiştir.⁹¹ Ancak devam eden yıllarda, çalışmanın sadece cerrahi hastalarda yapılmış olması büyük eleştirilere yol açmıştır. Bunun üzerine yine Van den Berghe ve ark., kan şekeri kontrolü üzerindeki ikinci çok büyük çalışmalarında, sıkı kan şekeri kontrolünün kritik dahili hastalar üzerine etkilerini incelemiştirler.⁹² Bu çalışmada düşük kan şekeri ile hastane mortalitesinde azalma, YBÜ'de 3 günden daha uzun süre kalan hasta grubunda görülürken, 3 günden daha kısa süreli YBÜ'de yatan hastalarda mortalite oranında

artma eğilimi saptanmıştır.⁹² Bu çalışmanın lojistik regresyon analizinde hipoglisemi ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Bu nedenlerle, 2008 uluslararası sepsis kılavuzunda önerilen; ağır sepsis ve septik şok ile izlenen hastalarda, kan şekerinin <150 mg/dl olacak şekilde intravenöz insülin tedavisi verilmesi, sıkı kan şekeri takibi ile hipogliseminin etkilerinden kaçınılmasıdır.⁷⁹ Amerikan Diyabet Birliği 2010 yılı önerilerinde ise, yoğun bakım hastaları için hedef kan şekeri değerlerini yeniden gözden geçirmiş ve insülin tedavisi başlanan hastalarda kan şekerinin 140-180 mg/dl arasında tutulmasını, kan şekeri >180 mg/dl olan hastalarda etkinliği ve güvenilirliği bilinen bir intravenöz insülin tedavi protokolü ile tedaviye başlanmasını ve bu esnada ciddi hipoglisemi riskini arttırmamaya özen gösterilmesini önermiştir.⁹³

2.6.1.3. Kortikosteroid Tedavisi

Stres durumunda normal adrenal cevabın, kortizol seviyesini 18-20 µg/dl' nin üzerine çıkartması beklenmektedir.^{87,94} Sepsis hastalarında, herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol düzeyinin <10 µg/dL olması veya 10-34 µg/dl arasında olan hastalarda, kortikotropin uyarı testine <9 µg/dL olacak şekilde yanıt olması adrenal yetmezlik tanısını desteklemektedir.⁹⁴

2008 uluslararası sepsis kılavuzunda, yeterli sıvı tedavisi ve vazopressöre cevap vermeyen septik şok hastalarında, ACTH stimülasyon testi yapılmaksızın intravenöz hidrokortizon kullanımı önerilmiştir.⁷⁹ Bölünmüş dozlarda günlük 300

mg hidrokortizon uygulanması, hidrokortizon yok ise ve mineralokortikoid etkinliği olmayan bir ajan kullanılıyorsa, ek Fludrokortizon (50 µg/gün) verilmesi önerilmektedir.⁷⁹ Tedavi süresinin vazopressör ihtiyacı ile belirlenmesi, vazopressör desteği kesilen hastalarda steroid tedavisinin azaltılarak sonlandırılması önerilmiştir.⁷⁹ Şok tablosu yok iken sepsisi tedavi etmek için kortikosteroid kullanılması veya şoktaki hastalarda >300 mg/gün gibi yüksek doz steroid tedavisi kesinlikle önerilmemektedir.^{79,94}

2.6.1.4. APC Tedavisi

Protein c düzeyleri sepsiste erken dönemde azalır ve azalan protein c düzeyleri hastalığın ağırlığıyla ve kötü prognozla ilişkilidir.⁹⁵ Karaciğerde azalmış yapım, endotelde aktif forma çevrimin azalması, komplemana bağlanması nedeniyle serbest protein s düzeylerinin azalması, PAI 1 ve Protein c inhibitörü etkisi ile aktive formun inhibisyonu ve mikrotrombotik sürece bağlı artmış tüketim sepsiste APC düzeylerinin azalmasına sebep olur.⁹⁶

2008 uluslararası sepsis kılavuzunda, sepsis ile ilişkili organ yetmezliği olan ve yüksek ölüm riski bulunan [APACHE II (Akut Fizyoloji ve Sağlık değerlendirme Skoru) \geq 25 veya çoklu organ yetmezliği] hastalarda, kontrendikasyon yoksa, 96 saat süreyle 24 µg/kg/dk dozunda rekombinant APC uygulaması önerilmektedir.⁷⁹ Ciddi sepsis ve düşük ölüm riski (APACHE II $<$ 20 veya bir organ yetmezliği) olan erişkin hastalara APC verilmemelidir.⁷⁹

2.6.1.5. Oksijenizasyon ve Solunum Destek Tedavisi

Sepsiste akciğerlerin kompliyansının azalması, hava yolu direncinin artması ve solunum kas fonksiyonunun bozulması ile dakika ventilasyonunda belirgin artış olur.⁹⁷ Sepsisteki akciğer patolojilerinden en ağır olanı akut akciğer hasarı (AAH) ve ARDS'dir.

Sepsiste, solunum hızında belirgin artışla birlikte yardımcı solunum kaslarının kullanılması, arteryal kan gazında normal oksijen seviyelerine rağmen solunum yetmezliğinin önemli bir bulgusudur. Bu belirtiler dikkate alınarak, zamanında yapılan entübasyon ve MV ile solunum iş yükü azaltılır ve ani solunum durmalarından kaçınılır. Sepsis hastaları bilinç bozukluğu nedeniyle hava yolunu koruyamayacaksa, arteryal kan gazları iyi olmasına rağmen endotrakeal entübasyon düşünülmelidir.⁹⁸

Hafif-orta derecede hipoksemik hastaların bir kısmında (hemodinamik olarak dengede, hava yolunu koruyabilen, tedaviye hızlıca cevap verebileceği düşünülen hastalarda) NIMV (Noninvaziv Mekanik Ventilasyon) kullanılabilir.

Akut akciğer hasarı veya ARDS'li hastalarda tidal volüm hedefi 6 ml/kg, başlangıç plato basıncı ≤ 30 cmH₂O olmalıdır. Tidal volüm 6 ml/kg iken plato basıncı >30 cmH₂O ölçülüyorsa, tidal volüm 4 ml/kg'a kadar azaltılabilir. Plato basıncı ve tidal volümü kısıtlamak için gerektiğinde PaCO₂'nin normalin üzerine çıkmasına mücadele edilebilir. Buna permisif hiperkapni denilir. Permisif

hiperkapni artmış intrakranial basıncı olan hastalarda kontrendikedir, ayrıca önceden metabolik asidozu olan hastalarda uygulanması sınırlıdır. Ekspirasyon sonunda akciğer kollapsını önlemek için, uygun PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) kullanılmalıdır. Akut akciğer hasarı/ARDS'li hastalarda rutin takip için pulmoner arter kateteri kullanılmamalıdır. Doku hipoperfüzyon bulguları olmayan AAH'li hastalarda konservatif sıvı stratejisi kullanılmalıdır.⁷⁹

2.6.1.6. Böbrek Yetmezliği Tedavisi:

Akut böbrek yetmezliği (ABY), sepsiste sık olarak gözlenebilen ve kötü prognozla ilişkili bir komplikasyondur.^{99,100} Akut böbrek yetmezliği olan septik hastalarda mortalite %74 iken, ABY olmayan septik hastalarda %45 olarak bildirilmiştir ($P<0.001$).⁹⁹

Uygun sıvı desteğinin, kristalloid veya kolloid ile yapılmasının ABY'nin önlenmesi açısından önemi gösterilememiştir.¹⁰¹ Akut böbrek yetmezliğinde hastaların takibinde aldığı-çıkarıldığı izlemine göre hidrasyonun düzenlenmesi, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, asit-baz dengesinin sağlanması önemli noktalar. Aminoglikozidler, antibiyotikler, radyokontrast maddeler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin-reseptör blokörleri ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar'dan kaçınılmalıdır.¹⁰²

Sepsis ilişkili ABY'de böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı %58-70 arasındadır.^{100,103} Konvansiyonel diyaliz ile düşük akımlı kesintisiz diyaliz

tedavilerinin mortaliteye etki açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur.¹⁰⁴ Akut böbrek yetersizliğinde, hemodinamik instabilite yoksa SVVHD (Sürekli venö-venöz hemodiafiltrasyon) ve aralıklı hemodiyaliz eşit etkinlikte kabul edilmektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda SVVHD sıvı dengesinin sağlanmasında avantaj sağlar. Kan gazında pH 7.15'in üzerinde ise, hipoperfüzyona bağlı laktik asidozun tedavisinde hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak amacıyla bikarbonat tedavisi önerilmemektedir. Bikarbonat tedavisinin <7.13 altındaki pH düzeylerindeki etkileri araştırılmamıştır.⁷⁹

2.6.1.7. Hematolojik Yetmezlik Tedavisi ve Kan Ürünü Kullanımı

Sepsiste kanama veya planlı invaziv girişimler dışında laboratuvar anormalliğini düzeltmek için rutin taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir.⁷⁹ Dissemine intravasküler koagülasyon tedavisi amacıyla antitrombin kullanılmamalıdır.⁷⁹

Sepsiste eritrosit süspansiyonu hemoglobin değeri 7 g/dl altına düştüğünde hedef 7-9 g/dl olmak üzere verilmelidir.⁷⁹ Özel durumlarda (miyokard iskemisi, ciddi hipoksemi, akut hemoraji, siyanotik kalp hastalığı, laktik asidoz vb) daha yüksek hedefler seçilebilir. Sepsis ile ilişkili aneminin tedavisinde eritropoietin önerilmemektedir.

Sepsiste trombosit infüzyonu, kanama durumuna bakmaksızın trombosit sayısı $<5,000/\text{mm}^3$ ise veya trombosit sayısı $5,000-30,000/\text{mm}^3$ ve ciddi kanama riski varsa verilmesi önerilmektedir.⁷⁹ Cerrahi veya invaziv işlemler için trombosit sayısı $>50,000/\text{mm}^3$ tutulması önerilmektedir.⁷⁹

2.6.1.8. Stres Ülser ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Ciddi sepsisli tüm hastalara H_2 reseptör blokeri veya proton pompa inhibitörü ile profilaksi sağlanmalıdır.⁷⁹

Ciddi sepsis hastaları düşük doz konvansiyonel heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile derin ven trombozu profilaksisi almalıdır.⁷⁹ Heparin için kontrendikasyonu olan hastalarda, dereceli basınç çorapları veya pnömotik manşonlar gibi mekanik profilaktik araçlar kullanılmalıdır. Ciddi sepsis ve derin ven trombozu hikayesi olan yüksek riskli hastalarda farmakolojik ve mekanik kombinasyon tedavisi önerilmektedir.⁷⁹ Yüksek riskli hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin, klasik heparine tercih edilmelidir.⁷⁹

2.6.2. Antimikrobiyal Tedavi

Ağır sepsis ve septik şok tanısı konulur konulmaz, ilk 1 saat içinde intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.⁷⁹ Seçilecek ampirik antimikrobiyal tedavi, olası mikrobiyal ajanları kapsayacak şekilde geniş spektrumlu ve tahmini enfeksiyon odağına penetre olabilecek özellikte bir veya daha fazla ilacı içermelidir. Ampirik tedavide enfeksiyonun şiddeti, geliştiği yer (toplum kökenli

veya nozokomiyal), birincil enfeksiyon odağı, hasta ile ilgili altta yatan hastalık, önceki antibiyotik kullanımı, çok ilaç dirençli bakteri kolonizasyonu riski gibi faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.⁷⁹ Ayrıca nütropenik ve immünsupresif hastalarda potansiyel patojenlerin geniş spektrumlu olduğu akılda tutulmalıdır. Nütropenik hastalarda ve *Pseudomonas* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi seçilmelidir.⁷⁹ Kandidemi için risk faktörü taşıyanlarda da başlangıçta antifungal tedavi seçilecek antibiyotikler arasında olmalıdır.⁷⁹ Hastalardan alınan kültürlerin sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine devam edilmeli, kültür sonuçları çıktığında mikroorganizmanın duyarlılığına göre antibiyotik değişikliği ve de-eskalasyon yapılmalıdır. Etkinlik, direnç gelişimi ve toksisiteyi önleme ve maliyeti azaltmak amacıyla antibiyotik rejimi günlük olarak değerlendirilmelidir.⁷⁹

Enfeksiyon odağı belirlenemeyen hastalarda, muhtemel odak, akciğerler ya da üriner sistemdir.⁷⁹ Bununla birlikte enfeksiyon odağı aşikar olmayan hastalarda endokardit, septik artrit, osteomyelit, karın içi sebepler araştırılmalıdır. Acil kaynak kontrolü gerektiren nekrotizan fasiit, diffüz peritonit, kolanjit, intestinal enfarkt süratle araştırılmalı, tanınmalı ya da dışlanmalıdır.⁷⁹

Apsesi olan ya da içi boş organlarda obstrüksiyon neticesinde oluşan enfeksiyonu olan hastalarda uygun olan girişimsel müdahaleler yapılmalı, hastane kökenli sepsislerde tüm damar içi kateterler değiştirilmelidir. Genellikle odak

kontrolü için cerrahiden ziyade, girişimsel veya endoskopik işlemler tercih edilmelidir.⁷⁹

2.7. PROGNOZ

Yoğun bakım alanında ve tedavi seçeneklerinde görülen yeni gelişmelere rağmen, sepsis ve septik şokta mortalite halen yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı %20-80 arasında bildirilmektedir.^{39,105} Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır.

Ölüm oranı gram negatif bakteriyel sepsislerde %45-50^{25,40,45,106-108}, gram pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30^{109,110} ve anaerob sepsislerde ise %15-30'dur.¹¹¹

Sepsiste şok, DİK, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı %70-90 arasında değişmektedir.^{40,52,59} Ayrıca mortalite oranları immün yetmezlik durumunda, altta yatan hastalığı olan, yoğun bakım ihtiyacı gereken ve çoklu organ yetmezliği olanlarda ve ileri yaştaki hastalarda artmaktadır.^{8,17}

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda 1 Aralık 2009-30 Eylül 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı 9 yataklı YBÜ'de septik şok tanısı ile kabul edilen ve YBÜ'de septik şok geliştiren hastalar prospektif olarak izlenmiştir. 18 yaş altındaki hastalar, yaşam beklentisi olmayan hastalar ve 6 saatten kısa süreli yaşayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar, başka bir servise devir olana veya ölene kadar izlenmiştir. Başka bir servise devir edilen hastaların hastaneden çıkış durumları (ölü veya sağ) not edilmiştir.

Hasta takibinde, YBÜ'de günlük olarak izlenen parametreler kullanılmıştır. Çalışma nedeni ile ek bir test istenmemiştir.

3.2. Hastalık Tanıları ve Tanımlar

3.2.1. Sepsis Tanımı ve Tanısı

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımları ve tanıları için ACCP/SCCM uzlaşma tanımları kullanılmıştır¹. Buna göre yapılan tanımlar şu şekildedir:

SIRS

Aşağıdaki klinik durumlardan iki veya daha fazlasının bulunduğu durumdur.¹

- ✓ Ateş (vücut ısısı >38.0 °C) veya hipotermi (vücut ısısı <36.0 °C)
- ✓ Taşikardi (kalp atım hızı >90 /dk)
- ✓ Takipne (solunum sayısı >20/dk) veya hipokarbi (PaCO₂ <32mmHg)
- ✓ Lökositoz (lökosit sayısı >12 000/mm³) veya lökopeni (lökosit sayısı <4000/mm³) veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunması.

Sepsis

SIRS ile birlikte mikrobiyolojik olarak gösterilmiş veya klinik olarak şüphe edilen enfeksiyonun varlığıdır.¹

Ağır Sepsis

Sepsisle ilişkili olarak organ fonksiyon bozukluğu, perfüzyon bozuklukları veya sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanır. Sepsise bağlı hipotansiyon; sistolik kan basıncının 90 mmHg'den, OAB'nin 65 mmHg'den düşük olması veya diğer hipotansiyon nedenlerinin yokluğunda, sistolik kan basıncının bazal değerinden 40 mmHg daha fazla düşüş olmasıdır.¹

Septik Şok

Yeterli sıvı tedavisine rağmen sepsise bağlı hipotansiyonun devam etmesi ve beraberinde perfüzyon bozukluğu (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) ve organ fonksiyon bozukluğunun bulunmasıdır.¹

Çalışmada ağır sepsisin ilk günü, sepsin ilk günü olarak kabul edilmiştir.

3.2.2. Enfeksiyon Tanısı

Sepsise yol açan enfeksiyon tanıları “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC) kriterlerine uygun olarak yapılmıştır.⁵⁶

Nötropenik hastalar (mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$), lösemi, lenfoma, HIV’li hastalar (CD4 sayısı $< 200/\text{mm}^3$), transplantasyon yapılan hastalar, sitotoksik kemoterapi alanlar, iki haftadan uzun süre yüksek doz steroid veya diğer immüsupresif tedavi alan hastalar (> 40 mg prednizon veya 160 mg hidrokortizon, > 32 mg metilprednizolon, > 6 mg deksametazon, > 200 mg kortizon) immüsupresif kabul edilmiştir ve bu hastalarda da enfeksiyon tanıları CDC'nin immüsupresif hastalar için oluşturulmuş tanı kriterlerine uygun olarak yapılmıştır.⁵⁶

Hastaların hastaneye kabulünde mevcut olan veya kabulünden sonra 48 saat içinde gelişen enfeksiyonlar, toplum kaynaklı; hastaneye ve YBÜ’ye kabulden 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar; sırasıyla hastane ve YBÜ kaynaklı olarak kabul edilmiştir.

Hastaların gönderilmiş olan kültürlerinde elde edilen mikroorganizmalara göre antibiyotik etkinliği değerlendirilmiştir. Etkin antibiyotik, kültürde üreyen tüm mikroorganizmalara etkili olan antibiyotik rejimi olarak kabul edilmiştir.

3.2.3. Hastalık Ağırlık Derecesi ve Organ Yetmezliği

Hastaların, hastalık ağırlık şiddetini belirlemek amacıyla APACHE II (EK-1)¹¹², *Sequential Organ Failure Assesment skoru* (SOFA) (EK-2)¹¹³, GKS¹¹⁴ ve RIFLE (risk, hasar, yetmezlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği) (EK-3) skorları kullanılmıştır.

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi skoru, Knaus ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skorunun, revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonudur.¹¹² Bu skor, hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skora sistemidir. Kayıt edilen parametreler, hastanın YBÜ'ye kabulünden sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Mümkün olabilen en yüksek APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir ilişki göstermektedir.¹⁶

Hastaların organ yetmezliklerinin skorlamasında SOFA skoru kullanılmıştır. Ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş olan SOFA skoru, altı organ sisteminin (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, böbrekler, santral sinir sistemi) değerlendirildiği bir skordur. Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir.¹¹³ Çalışmada, organ yetmezliği tanımı için, SOFA skorlamasına göre, her bir organ için SOFA skorunun ≥ 3 olması esas alınmıştır.

Glasgov koma skoru, bilinç düzeyinin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi motor, sözel ve görsel cevaba göre hesaplanan bir skora sistemidir.¹¹⁴ En yüksek 15, en düşük ise 3 puan alınabilir, düşük skor kötü bilinç durumunu gösterir.

RIFLE sınıflaması kritik hastalarda böbrek hasarı tanısını koymak amacıyla Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu'nun ("*Acute Dialysis Quality Initiative Group*") oluşturmuş olduğu bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre hastalar böbrek hasarı yok veya risk, hasar, yetmezlik, kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği olarak sınıflandırılmaktadır.¹¹⁵

Hastalarda sepsis boyunca gelişen organ yetmezliklerinin tanısı, böbrek dışında SOFA skoruna göre yapılmıştır. Böbrek yetmezliği gelişimi, RIFLE sınıflamasına göre risk, hasar ve yetmezlik tanılarının bulunması ile konulmuştur.

3.3. Sepsis Tedavisi

Çalışmamızda sepsis tanısı alan hastalar, uluslararası *Surviving Sepsis Campaign* 2008 sepsis kılavuzu doğrultusunda tedavi edilmişlerdir.⁷⁹

Hipotansiyon gelişiminden itibaren sepsisli hastalara vazopressör tedavisi öncesi 3 kez 250 ile 500 cc arasında kristaloid yada kolloid puşesi uygulanmıştır.

Kristaloid puşesini takiben invaziv intraarteryal kan basıncı takibi yapılmıştır. Kristaloid puşesine yanıt vermeyen hastalara hem sıvı tedavisine kılavuzluk etmesi hem de vazoaaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılarak SVB takibi yapılmıştır. Mekanik ventilasyon desteği almayan hastalarda SVB hedefi 8-12 mmHg, MV desteği alan hastalarda SVB 12-15 mmHg olacak şekilde kristaloid yada kolloid puşulerine devam edilmiştir. Santral venöz basınç optimizasyonu sağlandıktan sonra OAB<65 mmHg olan hastalara vazopressör tedavisi başlanmıştır. Ortalama arter basıncı >65 mmHg olacak şekilde vazopressör dozu ayarlanmıştır. Ağır sepsisin ilk 6 saati içinde, santral venöz kateterden alınan kan gazı ile ScvO₂ takibi yapılmıştır. Santral venöz oksijen satürasyonu <%70 olan hastaların Htc değeri >%30 olacak şekilde eritrosit süspansiyonu desteğinde bulunulmuştur. Santral venöz oksijen satürasyonu<%70 Hct>%30 olan hastalara ilk 6 saat içinde ScvO₂>%70 olacak şekilde dobutamin tedavisi başlanmıştır. Santral venöz oksijen satürasyonu >%70 olacak şekilde ScvO₂ takibi yapılarak dobutamin dozu artırılmıştır. Kan şekeri 180 mg/dl üzerinde olan hastalara insülin infüzyonu başlanarak kan şekeri 150 mg/dl altında olacak şekilde sıkı kan şekeri takibi yapılmıştır. 15 mcg/kg/dk üzerinde vazopressör ihtiyacı olan hastalara ülkemizde hidrokortizon temin edilmesi zor olmasından dolayı 40 mg/gün metil prednizolon tedavisi başlanmıştır. Günde iki kez laktat takibi yapılmıştır.

Mikrobiyolojik kültürler alındıktan sonra, hastalar enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edilerek ampirik olarak uygun antibiyotik tedavisi

başlanmıştır. Bu tarihten sonra hastalar ortak izlenmiştir. Hastaların klinik durumları, kültür üremeleri ve antibiyotik duyarlılık paternlerine göre antibiyotik tedavileri yönlendirilmiştir. Antibiyotik etkinliği değerlendirilirken kültürlerinde mikroorganizma izolasyonu sağlanamayan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

Septik şoklu bazı hastalarda devamlı olarak kardiyak debi, kardiyak önyük ve akciğer sıvısının monitorizasyonunu sağlayan PİCCO cihazı ile izlem yapılmıştır. PİCCO ile arteryal kan basıncı, kardiyak debi, kalp hızı, atım hacmi, atım hacmindeki değişiklikler, sistemik vasküler direnç, sol ventrikül kasılabilirlik indeksi, intratorasik kan hacmi, global diyastol sonu hacmi, damar dışı akciğer sıvısı ölçülmüştür.

3.4. Veri Kaydı

Çalışmada, hastalara ait aşağıdaki parametreler kaydedilmiştir:

3.4.1. Demografik Özellikler ve Yatışa Ait Veriler

Çalışmaya kabul edilen hastaların demografik özellikleri, yatış gününe ait APACHE II, GKS ve SOFA skorları, YBÜ öncesi hastanede yatmış oldukları servisler (acil servis veya acil servis dışı), YBÜ öncesi hastane yatış süreleri, yatış tanıları, altta yatan hastalıkları, yatış sırasındaki immünsupresyon ve steroid kullanım durumları ve nötropenik olup olmadıkları not edilmiştir.

3.4.2. Enfeksiyon Odakları

Sepsis günü veya öncesinde odağa yönelik alınmış tüm kültürlerin alınma bölgeleri, alınma tarihleri ve sonuç üremeleri kaydedilmiştir.

3.4.3. Sepsisin İlk Gününe Ait Veriler

Hastaların ağır sepsis geliştirdikleri ilk gün kaydedilmiştir. Sepsisin ilk gününe ait APACHE II, GKS, SOFA ve RIFLE skorları, SOFA skoruna göre belirlenen organ yetmezlik (kardiyovasküler, solunum, nörolojik, renal, hematolojik ve karaciğer yetmezlikleri) durumları ve vital bulguları (vücut ısısı, solunum sayısı, nabız, OAB) not edilmiştir.

Sepsisin ilk gününe ait laboratuvar tetkikleri takip edilmiştir. Hastada çalışılmış olan hemoglobin, Hct, lökosit, trombosit değerleri, kan biyokimya değerlerinden kreatinin, bilirubin, albumin, PCT, CRP, arter kan gazı değerleri, PO₂/FiO₂ oranını hesaplamak amacıyla uygulanan FiO₂ değeri ve arteryal laktat ölçümü not edilmiştir.

3.4.4. Hemodinamik İzlem

Sepsis sırasında uygulanan hemodinamik izlem yöntemleri kaydedilmiştir. Bu amaçla; invaziv arteryal, SVB, ScvO₂, kardiyak debi ve kardiyak dolum hacimlerinin ve arteryal laktat izleminin yapılıp yapılmadığı, yapılmışsa izlemin başlama saati, ölçülen değerler ve sepsis süresince değişimleri not edilmiştir.

3.4.5. Hemodinamik Destek Tedavisi

Sepsiste hemodinamiyi düzeltmek amacıyla uygulanan sıvı, vazopressör ve inotropik destek tedavileri kaydedilmiştir. Bu amaçla uygulanan sıvı, vazopressör ve inotropik destek tedavilerinin tipi, miktarı ve zamanlaması kaydedilmiştir.

3.4.6. Antimikrobiyal Tedavi

Hastaların sepsis öncesinde ve sonrasında aldığı antibiyotikler, sepsis günü yapılan antibiyotik değişiklikleri kaydedilmiştir. Sepsis sonrası antibiyotik başlama saati not edilmiştir. Girişimsel kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyon odağı ve odağa yönelik yapılan işlemler ve zamanı kaydedilmiştir.

3.4.7. Diğer Destek Tedavileri

Sepsiste uygulanan diğer destek tedavileri olan steroid tedavisi, MV uygulaması, kan şekeri kontrolü, APC tedavisi, renal replasman tedavisi ve kan ürünü transfüzyonuna dair veriler kaydedilmiştir.

Hastaların gönderilmiş olan plazma kortizol düzeyleri, steroid tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, steroid tedavisi başlandığında verilen vazopressör dozu, steroid sonrası vazopressör ihtiyacı ve steroid tedavisi süresi not edilmiştir. Hastalar MV uygulanıp uygulanmadığı, uygulanan hastalarda MV'nin tipi (invaziv veya noninvaziv), süresi ve başarı durumu kaydedilmiştir. 48 saatten

uzun süreli MV ihtiyacı olmayan hastalar için MV, başarılı olarak kabul edilmiştir.

Hastaların kan şekeri kontrolünü belirlemek amacıyla 06:00'da bakılan sabah kan şekeri düzeyi, gün içindeki en yüksek kan şekeri düzeyi ve günlük verilen toplam insülin miktarı not edilmiştir. Ayrıca kan şekeri izlemi sırasında hastalarda gelişen hipoglisemi (kan şekeri <60 mg/dL) atak sayısı ve değeri kaydedilmiştir. Sabah ortalama kan şekeri 150 mg/dL, günlük en yüksek kan şekeri 180 mg/dL altında olan hastalarda kan şekeri ayarlamasının sağlandığı kabul edilmiştir.

Hastalara uygulanan renal replasman tedavisi ve tipi kayıt edilmiştir. Hastaların aldığı kan ürünü transfüzyonu, verilen beslenmenin şekli ve aldığı kalori miktarı kaydedilmiştir.

Aktive protein c tedavisinin, APACHE skoru ≥ 25 ve iki yada daha fazla organ yetmezliği olan hastalarda kullanılması uygun olarak kabul edilmiştir. Trombosit değeri $< 30,000 \text{ mm}^3$, son 3 ayda hemorajik serebrovasküler olay ya da intrakranial cerrahi öyküsü olan, santral sinir sisteminde kitle, herniasyon, arteriovenöz malformasyon olan, bilinen kanama diyatezi olan ve son 6 haftada gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda APC kullanımı kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir.

3.4.8. İzlem Sırasında Gelişen Organ Yetmezlikleri

Septik şoka bağlı gelişen organ yetmezliklerinin değişkenleri tespiti amacıyla hastaların trombosit değerleri, kan biyokimya değerlerinden kreatinin, bilirubin düzeyleri ve PaO₂/FiO₂ oranları günlük olarak takip edilmiştir.

Ayrıca hastalar ABY, ARDS, trombositopeni, stres ülser kanaması gelişimi açısından günlük olarak izlenmişlerdir.

3.4.9. Sepsis Kılavuzuna Uyum

Sepsis kılavuzuna uyumumuz ilk 6 saat ve ilk 24 saatlik iki zaman dilimine ayrılarak değerlendirilmiştir.

İlk 6 saatlik tedavide; SVB izlemi, SVB hedefine ulaşım, ScVO₂ izlemi, ScVO₂ hedefine ulaşım, ScVO₂ <%70 ve Htc<%30 olan hastalarda eritrosit replasmanı, laktat düzeyi izlemi, antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alınması, erken dönemde (ilk 1 saat) geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanması ve sıvı replasmanının yapılması değerlendirilmiştir. SVB hedefi MV desteği almayan hastalar için 8-12 mmHg, MV desteği alan hastalar için 12-15 mmHg olarak belirlenmiştir. Santral venöz oksijen saturasyonu için ağır sepsis başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde ScvO₂> %70 değerine ulaşılması kılavuza uyum olarak değerlendirilmiştir. Laktat düzeyi izlemi için, şok süresince her gün laktat düzeyinin izlemi, uyum olarak kabul edilmiştir. Antibiyotik tedavisi açısından uyum, antibiyotik kullanmayan hastalarda; ampirik antibiyotik tedavisinin 1 saat

içinde başlanması, daha öncesinde antibiyotik tedavisi alan hastalarda, son 48 saat içerisinde yeni bir antibiyotik başlanması söz konusu değilse, 1 saat içinde antibiyotik değişikliğinin yapılması olarak kabul edilmiştir. Sıvı tedavisi bakımından uyum, ağır sepsis başlangıcından itibaren ilk 1 saat içinde 3 kez 500 cc kristaloid yada kolloid uygulanması olarak kabul edilmiştir.

24 saatlik tedavide; orta-yüksek doz vazopressör ihtiyacı olan hastalarda düşük doz steroid uygulaması, APC kullanımı, uygun glisemik kontrol, MV altında uygun hava yolu basıncının ($P_{\text{plato}} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) sağlanması değerlendirilmiştir. Burada glisemik kontrol için sabah kan şekerinin 150 mg/dl, günlük en yüksek kan şekerinin 180 mg/dl altında olması kılavuza uyum olarak kabul edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17 versiyonu istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları test edilmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediklerinde, medyan [çeyrekler arası aralık] olarak, kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiştir.

Başarı ile sonuçlanan sepsis atakları ile, ölümlü sonuçlanan ataklar arasındaki farklılığı tespit etmede kategorik değişkenler için; uygun olan duruma göre Ki kare veya Fisher kesin testi; sürekli değişkenler için *Mann-Whitney U testi* kullanılmıştır. Septik şokta başarıyı belirleyen bağımsız faktörleri tespit etmek için tek değişkenli analizde anlamlı olarak iki grup arasında farklı olduğu saptanan nötropeni, sepsisin ilk günü nörolojik, renal ve solunum yetmezliği, invaziv MV uygulanması, sepsis öncesinde steroid kullanımı, kan dolaşım yolu enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, sepsisin ilk günü SOFA, APACHE II ve GKS, etkin antibiyotik başlangıç saati, sepsis günü OAB, trombosit sayısı, albumin, laktat ve ph değeri, PaO₂/FiO₂ oranı, ilk ölçülen ScvO₂ değeri, hedef ScvO₂ değerine ulaşım ve ulaşılma saati, sepsis sonrası bakılan ilk laktat ve ortalama laktat değeri, hipoglisemi sıklığı çok değişkenli analiz ile incelenmiştir. İstatistiksel analizde p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sepsis kılavuzuna uyum, her parametre için yüzde olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR

10 aylık çalışma süreci içerisinde 225 hasta İç Hastalıkları YBÜ'ye kabul edilmiştir. Bu süre içerisinde 39 hasta, YBÜ'ye septik şok tanısı ile yatmış, 41 hasta, YBÜ'de septik şok geliştirmiştir. Toplam 80 hasta içerisinden, 20 hasta septik şok gelişiminden sonra ilk 6 saat içerisinde ölmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece toplam 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 6'sında 2 tane, 2'sinde 3 tane septik şok atağı görülmesi nedeni ile toplam 60 hastada gelişen, 70 septik şok atağı incelenmiştir.

4.1. Hastalara Ait Genel Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların 27'si (%45) erkek olup, yaşları 65 [53-80]'dir. Hastaların yatış gününe ait APACHE II skorları 27 [21-31], GKS'leri 12 [8-15], SOFA skorları 9 [8-12] saptanmıştır (**Tablo 2**).

Hastalar sıklıkla hastane içi servislerden kabul edilmiş olup (%70), YBÜ öncesi yatış süreleri 6 [2-19] gündür. Bu hastalarda görülen en sık altta yatan hastalıklar hipertansiyon (%62) ve kanserdir (%40). Hastaların %35'i immüsupresif olup, %18'i YBÜ öncesi uzun süreli steroid tedavisi kullanmıştır (**Tablo 2**).

Çalışmada takip edilen 70 septik şok atağının 37'si (%53) başarı ile şoktan çıkartılmıştır. İzlenen ataklarda septik şok süresi 48 [29-82] saat olarak tespit edilmiştir (**Tablo 2**).

Hastaların YBÜ yatış süresi 7 [4-15] gün, hastane yatış süresi 28 [11-38] gün, YBÜ ve hastane mortaliteleri sırasıyla %68 ve %73 olarak tespit edilmiştir (**Tablo 2**). Sepsise bağlı mortalitenin, enfeksiyonun nozokomiyal olup olmaması veya YBÜ'de gelişip gelişmemesine bağlı olarak değiştiği saptanmıştır. Yoğun Bakım Ünitesi'ne, toplum kökenli enfeksiyona bağlı sepsis gelişimi nedeniyle yatırılan hastalarda, YBÜ ve hastane mortalitesi sırasıyla %33 ve %47 iken; hastane içindeki servislerden kabul edilen nozokomiyal enfeksiyona bağlı sepsis geliştirilmiş olan hastalarda %78 ve %83; YBÜ'de septik şok gelişen hastalarda %82 olarak tespit edilmiştir.

Sepsisten çıkan ve ölen hastalar, genel özellikleri bakımından karşılaştırıldığında; sepsisten çıkan hastaların, yatış APACHE II ve SOFA skorları daha düşük iken (sırasıyla, $p=0.00$ ve $p=0.03$), GKS'si daha yüksek olmaya eğilimliydi ($p=0.07$) (**Tablo 2**). Sepsis sonrası ölen hastalarda altta yatan kronik böbrek hastalığı, nötropeni ve YBÜ öncesi steroid kullanımı daha fazla görülmekteydi (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.02$ ve $p=0.01$) (**Tablo 2**). Sepsisten ölen hastalarda YBÜ ve hastane yatış süreleri daha kısa olmaya eğilim göstermekteydi (sırasıyla $p=0.09$ ve $p=0.08$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Hastaların Genel Özellikleri

| Özellikler | Tüm Hastalar n=60 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=27 | Ölümlerle sonuçlanan ataklar n=33 | P |
|-------------------------------|----------------------|---|--|-------------|
| Yaş (yıl) | 65 [53-80] | 65 [57-80] | 63 [45-78] | 0.44 |
| Erkek cinsiyet (%) | 27 (45) | 13 (48) | 14 (42) | 0.79 |
| APACHE II | 27 [21-31] | 21 [20-29] | 28 [25-34] | 0.00 |
| GKS | 12 [8-15] | 14 [10-15] | 11 [7-14] | 0.07 |
| SOFA skoru | 9 [8-12] | 9 [7-10] | 10 [8-16] | 0.03 |
| YBÜ öncesi yatış süresi (gün) | 6 [2-19] | 4 [2-12] | 8 [3-24] | 0.14 |
| YBÜ öncesi servis (%) | | | | |
| Acil servis | 18 (30) | 10 (37) | 8 (24) | 0.39 |
| Hastane içi servisler | 42 (70) | 17 (63) | 25 (76) | 0.39 |
| Altta yatan hastalıklar (%) | | | | |
| Hipertansiyon | 37 (62) | 17 (63) | 20 (61) | 1.00 |
| Kanser | 24 (40) | 12 (44) | 13 (36) | 0.60 |
| Kardiyak hastalıklar | 19 (32) | 9 (33) | 10 (30) | 1.00 |
| Diabetes mellitus | 18 (30) | 8 (30) | 10 (30) | 1.00 |
| Renal hastalıklar | 18 (30) | 4 (15) | 14 (42) | 0.02 |
| KOAİ | 17 (28) | 7 (26) | 10 (30) | 0.77 |
| Nörolojik hastalıklar | 13 (22) | 5 (19) | 8 (24) | 0.75 |
| Romatolojik hastalıklar | 6 (10) | 2 (7) | 4 (12) | 0.54 |
| Nötropeni (%) | 6 (10) | 0 (0) | 6 (18) | 0.02 |
| Steroid kullanımı (%) | 11 (18) | 1 (4) | 10 (30) | 0.01 |
| İmmüsupresyon (%) | 21 (35) | 8 (30) | 13 (39) | 0.58 |
| YBÜ yatış süresi (gün) | 7 [4-15] | 10 [5-25] | 6 [4-13] | 0.09 |
| Hastane yatış süresi (gün) | 28 [11-38] | 31 [16-42] | 21 [10-37] | 0.08 |
| YBÜ mortalitesi (%) | 41 (68) | 8 (30) | - | - |
| Hastane mortalitesi (%) | 44 (73) | 11 (41) | - | - |
| Sepsis süresi (saat) | 48 [28-90] | 42 [28-72] | 57 [28-100] | 0.20 |

APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skoru; GKS: Glasgow koma skoru; SOFA: Sequential organ failure assesment skoru; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

4.2. Sepsis Atakları

Çalışmada 60 hastada gelişmiş olan 70 septik şok atağı incelenmiştir. Bu atakların 39'u (%56) YBÜ'ye yatışta mevcut iken, 31'i (%44) YBÜ'de gelişmiştir. İzlenen septik şok ataklarının, odaklarına ait verileri ve mikrobiyolojik sonuçları **Tablo 3**'de gösterilmiştir. Atakların hepsinde enfeksiyon odağı tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonların %24'ü toplum kökenli, %33'ü hastane içinden gelen nozokomiyal ve %43'ü YBÜ'de gelişmiş olan enfeksiyonlardır. Enfeksiyon odakları arasında en sık görüleni %80 oranında pnömonidir, bunu %36 oranıyla kan dolaşım yolu enfeksiyonları izlemiştir (**Tablo 3**).

Atakların %80'inde kültürde mikroorganizma izole edilmiştir. Hastane içi enfeksiyonlarda mikroorganizma izolasyonu %86 iken, toplumdaki kazanılmış enfeksiyonlarda %61 olarak tesbit edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmalar arasında en sık gram negatif mikroorganizmalar görülmüş (%54), bunu gram pozitifler (%33) ve fungal ajanlar (%24) izlemiştir. En sık izole edilen mikroorganizmalar ise %34 oranıyla *A. baumannii* ve %21 oranıyla oksasiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus*'dur (**Tablo 3**).

Başarıyla ve ölümlü sonuçlanan ataklar karşılaştırıldığında; ölümlü sonuçlanan septik şok ataklarında kan dolaşım yolu enfeksiyonu daha fazla oranda saptanmıştır (p=0.003) (**Tablo 3**). Bu hastalarda *Klebsiella*'ya bağlı enfeksiyonlar daha sık olarak görülmekte (p=0.03), *Aspergillus*'a bağlı enfeksiyonlar daha sık

Tablo 3. Septik Şok Odakları ve Mikrobiyolojik Veriler

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlerle sonuçlanan ataklar n=33 | p |
|---|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Enfeksiyon Odakları (%) | | | | |
| Toplum kökenli enfeksiyon | 17 (24) | 12 (32) | 5 (15) | 0.10 |
| Hastane içi nozokomiyal enfeksiyon | 23 (33) | 11 (30) | 12 (36) | 0.61 |
| YBÜ’de nozokomiyal enfeksiyon | 30 (43) | 14 (38) | 16 (49) | 0.46 |
| Pnömoni | 56 (80) | 27 (73) | 29 (88) | 0.14 |
| Kan dolaşım yolu enfeksiyonu | 25 (36) | 7 (19) | 18 (55) | 0.00 |
| İdrar yolu enfeksiyonu | 16 (23) | 8 (22) | 8 (24) | 1.00 |
| Yumuşak doku enfeksiyonu | 10 (14) | 4 (11) | 6 (18) | 0.49 |
| Abdominal enfeksiyon | 8 (11) | 6 (16) | 2 (6) | 0.18 |
| Mikroorganizma izolasyon oranı (%) | 56 (80) | 26 (70) | 30 (91) | 0.03 |
| Mikroorganizmalar (%) | | | | |
| Gram negatif mikroorganizmalar | 38 (54) | 17 (46) | 21 (64) | 0.10 |
| <i>A. baumannii</i> | 24 (34) | 10 (27) | 14 (42) | 0.21 |
| <i>E. coli</i> | 8 (11) | 5 (14) | 3 (9) | 0.56 |
| <i>Klebsiella</i> türleri | 7 (10) | 1 (3) | 6 (18) | 0.03 |
| <i>Pseudomonas</i> türleri | 4 (6) | 4 (11) | 0 (0) | 0.05 |
| Gram pozitif mikroorganizmalar | 23 (33) | 11 (30) | 12 (36) | 0.60 |
| Oksasilin dirençli koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i> | 15 (21) | 6 (16) | 9 (27) | 0.38 |
| <i>Enterococcus</i> türleri | 6 (9) | 4 (11) | 2 (6) | 0.47 |
| Metisilin hassas <i>S. aureus</i> | 4 (6) | 1 (3) | 3 (9) | 0.25 |
| Funguslar | 17 (24) | 8 (22) | 9 (27) | 0.70 |
| Candida türleri | 14 (20) | 8 (22) | 6 (18) | 0.77 |
| Aspergillus | 3 (4) | 0 (0) | 3 (9) | 0.06 |
| Diğer | 8 (11) | 4 (11) | 4 (12) | 0.80 |
| Cytomegalovirus | 7 (10) | 3 (8) | 4 (12) | 0.57 |
| <i>Pneumocystis carinii</i> | 2 (3) | 2 (5) | 0 (0) | 0.17 |

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

görölmeye eğilimli olmakta ($p=0.06$), ancak *Pseudomonas*'a bağlı enfeksiyonlar daha az oranda görölmekteydi ($p=0.05$) (**Tablo 3**).

4.3. Sepsisin İlk Günü

4.3.1. Hastalık Ağırılık Skorları ve Organ Yetmezlikleri

Hastalarda sepsisin ilk günü APACHE II skoru 31 [25-37], SOFA skoru 14 [9-16], GKS 9 [7-13] olarak saptandı. RIFLE skoruna göre hastaların yarısında (%50) akut böbrek hasarı mevcuttu ve bu hasar en sık olarak %33 oranıyla yetmezlik seviyesindeydi (**Tablo 4**).

Hastalarda sepsisin ilk günü, kardiyovasküler sistem (%94) dışında en sık solunum (%59) ve nörolojik (%53) organ yetmezlikleri bulunmaktaydı (**Tablo 4**).

Başarıyla ve ölümlle sonuçlanan ataklar karşılaştırıldığında; ölen hastaların sepsis günü APACHE II ve SOFA skorları daha yüksek (her ikisi için de $p=0.00$), GKS'leri daha düşük idi ($p=0.00$) (**Tablo 4**). RIFLE skoruna göre son dönem böbrek yetmezliği, ölen hastalarda daha fazla idi ($p:0.05$) (**Tablo 4**). Ölen hastalarda, akut organ yetmezliklerinden nörolojik, solunum ve böbrek yetmezlikleri daha fazla görölmekteydi (sırasıyla $p=0.00$, $p=0.03$ ve $p=0.01$) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Sepsisin İlk Günü-Hastalık Ağırlık Skorları ve Organ Yetmezlikleri

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlle sonuçlanan ataklar n=33 | P |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| APACHE II | 31 [25-37] | 27 [22-31] | 35 [31-42] | 0.00 |
| GKS | 9 [7-13] | 10 [8-15] | 8 [5-9] | 0.00 |
| SOFA skoru | 14 [9.0-16.0] | 10 [9-13] | 15 [14-17] | 0.00 |
| RIFLE skoru (%) | | | | |
| Risk | 4 (6) | 3 (8) | 1 (3) | 0.36 |
| Hasar | 8 (11) | 5 (14) | 3 (9) | 0.56 |
| Yetmezlik | 23 (33) | 10 (27) | 13 (39) | 0.31 |
| Kayıp | 3 (4) | 2 (5) | 1 (3) | 0.62 |
| Son dönem böbrek yetmezliği | 12 (17) | 3 (8) | 9 (27) | 0.05 |
| Organ yetmezliği (%) | | | | |
| Kardiyovasküler | 66 (94) | 34 (92) | 32 (97) | 0.36 |
| Solunum | 41 (59) | 17 (46) | 24 (73) | 0.03 |
| Nörolojik | 37 (53) | 12 (32) | 25 (76) | 0.00 |
| Renal | 31 (44) | 11 (30) | 20 (61) | 0.01 |
| Koagülasyon | 17 (24) | 6 (16) | 11 (33) | 0.16 |
| Karaciğer | 4 (6) | 2 (5) | 2 (6) | 0.90 |

APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skoru; GKS: Glasgow koma skoru; SOFA: Sequential organ failure assesment skoru; RIFLE: Risk, hasar, yetmezlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği

4.3.2. Vital Bulgular ve Laboratuvar Bulguları

Sepsisin ilk günü hastaların vital ve laboratuvar bulguları **Tablo 5**'de gösterilmiştir. Sepsisin ilk günü hastaların nabızları 137 [123-156] atım/dk, OAB'leri 48 [41-51] mmHg, solunum sayıları 32 [28-37] /dk ve en yüksek ateşleri 38.1 [37.3-38.7] °C olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5. Sepsisin İlk Günü Vital Bulgular ve Laboratuvar Bulguları

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlle sonuçlanan ataklar n=33 | P |
|---|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Vital Bulgular | | | | |
| Nabız (atım/dk) | 137 [123-156] | 136 [118-156] | 137 [125-156] | 0.81 |
| OAB (mmHg) | 48 [41-51] | 48 [46-54] | 45 [39-50] | 0.04 |
| Solunum sayısı (/dk) | 32 [28-37] | 30 [28-38] | 32 [27-37] | 0.92 |
| Ateş (°C) | 38.1 [37.3-38.7] | 38.1 [37.5-38.6] | 38.2 [36.9-38.7] | 0.68 |
| Laboratuvar Bulguları | | | | |
| Hemotokrit (%) | 26 [22-30] | 25 [22-30] | 27 [22-30] | 0.80 |
| Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 10,7 [4,7-16] | 12 [8,2- 16] | 8,9 [3,6-16,9] | 0.09 |
| Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 120 [46-242] | 169 [88-272] | 66 [32-154] | 0.00 |
| CRP (mg/L) | 162 [87-256] | 190 [119-228] | 122 [55-276] | 0.17 |
| Prokalsitonin (ng/ml) | 7.3 [2.7-23.0] | 7.2 [4.0-19.0] | 7.4 [2.6-37.8] | 0.94 |
| Albumin (g/dl) | 2.3 [1.9-2.7] | 2.4 [2.0-2.8] | 2.1 [1.7-2.5] | 0.03 |
| Kreatinin (mg/dl) | 2.1 [0.8-3.3] | 1.6 [0.7-3.0] | 2.4 [1.2-3.6] | 0.07 |
| Laktat (mmol/L) | 3.1 [1.9-5.6] | 2.5 [1.8-3.9] | 4.1 [2.1-13.0] | 0.03 |
| pH | 7.33 [7.20-7.41] | 7.37 [7.29-7.43] | 7.25 [7.12-7.40] | 0.01 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 31 [24-37] | 31 [21-36] | 32 [25-44] | 0.15 |
| HCO ₃ (mEq/L) | 16 [13-20] | 18 [14-22] | 15 [12-18] | 0.11 |
| PO ₂ /FiO ₂ oranı | 156 [104-230] | 186 [113-266] | 143 [97-189] | 0.01 |

OAB: Ortalama arter basıncı; CRP: C reaktif protein; PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı; PO₂: Parsiyel oksijen basıncı; FiO₂: İnspire edilen havadaki fraksiyonel oksijen miktarı

Hastaların sepsisin ilk günü lökosit, CRP, PCT, albumin ve laktat değerleri sırasıyla; 10,745 [4,700-16,000] /mm³, 162 [87-256] mg/L, 7.3 [2.7-23.0] ng/ml, 2.3 [1.9-2.7] g/dl, 3.1 [1.9-5.6] mmol/L idi (**Tablo 5**). Arter kan gazı analizinde pH ve HCO₃ değerleri 7.33 [7.20-7.41] ve 16 [13-20] (mEq/L), PO₂/FiO₂ oranları 156 [104-230] idi.

Başarıyla ve ölümlle sonuçlanan ataklar vital bulguları açısından karşılaştırıldığında; sepsis günü OAB'nin, ölen hastalarda daha düşük olduğu görülmektedir (p=0.04). Ölen hastaların sepsisin ilk günü trombosit ve albumin değerleri daha düşük (sırasıyla p=0.00 ve p=0.03), laktat değerleri daha yüksek (p=0.03) ve kreatinin değerleri daha yüksek olmaya eğilimli olarak saptanmıştır (p=0.07). Ölen hastaların arter kan gazı analizinde, pH değerleri ve PO₂/FiO₂ oranları daha düşük olarak bulunmuştur (her ikisi için de p=0.01) (**Tablo 5**).

4.4. Hemodinamik İzlem

Hastalara uygulanan hemodinamik izlem yöntemleri **Tablo 6**'da özetlenmiştir. Atakların %97'sinde invaziv arteriyel, %93'ünde SVB, %80'inde ScVO₂ ve %9'unda kardiyak debi ve kardiyak dolum hacimlerinin izlemi yapılmıştır (**Tablo 6**).

Hastaların %94'ünde SVB hedefine ulaşılmıştı. Sepsis süresince ortalama SVB değeri 12 [10-14] idi (**Tablo 6**).

Sepsisin ilk 6 saatinde ScvO₂ hedefine ulaşım %50 idi. Santral venöz oksijen satürasyonu <%70 olan 33 atağın sadece %15'inde ScvO₂ hedefine ulaşılmıştı. Ağır sepsisin başlangıcıyla ScVO₂ ölçümü arasındaki süre 4 [2-10] saat, hedef ScvO₂ değerine ulaşımı arasındaki süre 13.5 [5.5-22.5] saat idi.

Hastaların bakılan ilk ScvO₂ değeri %68 [58-73] idi. Santral venöz oksijen saturasyon değeri <%70 olan hastaların hemotokrit değeri %25 [22-28] idi. Hemotokrit değeri <%30 olan hastalarda kan transfüzyon oranı %59, kan transfüzyonu gerekli hastalarda %30 hedef Hct değerine ulaşım oranı %11 idi. Bu hastalarda sepsis ile kan transfüzyonu arasındaki süre 4 [3-12] saat, sepsis ile hedef ScvO₂ değerine ulaşım arasındaki süre 11 [6-15] saat idi. Santral venöz oksijen saturasyon değeri <%70 olan olan atakların %61'inde ölçüm için hastaya kateter takılması gerekmiştir. Santral venöz oksijen saturasyonu düşük olan atakların %85'inde hemotokrit <%30 olup, bu hastalarda ScvO₂ ağır sepsis başlangıcından itibaren medyan 2.8 [1.0-8.7] saat sonra bakılmıştır. Bu hastalarda, ağır sepsisin medyan 4. saatinde kan ürünü uygulanabilmiştir.

Atakların %88'ninde arteriyal laktat düzeyi bakıldı, sepsis süresince günlük ortalama laktat değeri 3.3 [2.0-5.9] mmol/L idi.

Başarıyla ve ölümlle sonuçlanan ataklar hemodinamik izlem açısından karşılaştırıldığında; ölen hastalarda, sepsis ile invaziv arteriyal izlem arasındaki süre daha kısa (p=0.01), sepsis süresince elde edilen ortama SVB değeri daha yüksek (p=0.05), ilk ölçülen ScvO₂ değeri daha düşük (p=0.04), hedef ScvO₂ değerine ulaşım oranı daha düşük ve hedef ScvO₂ değerine ulaşım süresi daha uzun olarak saptandı (sırasıyla p=0.00 ve p=0.05) (**Tablo 6**). Ölen hastalarda, ScvO₂<%70 olanlarda ilk 6 saatte hedef ScvO₂ değerine ulaşamadı. Sepsisten çıkan ve sepsis günü bakılan ScvO₂ <%70 olan 13 hastanın 5'inde (%39) ScvO₂

hedefine ulaşıldı (p:0.00). Ölen hastalarda sepsis sonrası ölçülen ilk laktat değeri ve sepsis süresince ölçülen günlük ortalama laktat değerleri daha yüksekti (sırasıyla p=0.01, p=0.00) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Hemodinamik İzlem

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlle sonuçlanan ataklar n=33 | p |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| İnvaziv arteriyel kan basıncı izlemi (%) | 68 (97) | 36 (97) | 32 (97) | 0.93 |
| Sepsis ile invaziv arteriyel monitorizasyon arasındaki süre (saat) | 3 [1-12] | 6 [1-16] | 2 [1-8] | 0.01 |
| SVB izlemi (%) | 65 (93) | 33.(89) | 32 (97) | 0.38 |
| İlk ölçülen SVB (mmHg) | 10 [6-13] | 10 [7-12] | 11 [5-15] | 0.60 |
| SVB hedefine ulaşım (%) | 60 (94) | 31 (84) | 29 (88) | 0.30 |
| SVB hedefine ulaşım süresi (saat) | 6.5 [2.5-15.5] | 7 [3-17] | 4.5 [1.5-13] | 0.37 |
| Sepsis süresince ortalama SVB değeri (mmHg) | 12 [10-14] | 11 [10-13] | 13 [10-16] | 0.05 |
| ScVO ₂ izlemi (%) | 56 (80) | 28 (76) | 28 (85) | 0.38 |
| İlk ölçülen ScVO ₂ (%) | 68 [58-73] | 70 [61-75] | 63 [55-70] | 0.04 |
| Hedef ScVO ₂ değerine ulaşım oranı (%) | 28 (50) | 20 (71) | 8 (20) | 0.00 |
| Hedef ScVO ₂ değerine ulaşım süresi (saat) | 13.5 [5.5-22.5] | 6 [3.5-15] | 19 [13-25] | 0.05 |
| Laktat izlemi (%) | 62 (88) | 31 (84) | 31 (94) | 0.18 |
| Sepsis sonrası ilk laktat değeri (mmol/L) | 2.6 [2.0-5.7] | 2.3 [1.8-3.2] | 4.1 [2.2-9] | 0.01 |
| Sepsis süresince günlük ortalama laktat değeri (mmol/L) | 3.3 [2.0-5.9] | 2.3 [1.9-3] | 5.2 [3.4-8.3] | 0.00 |
| Kardiyak debi ve kardiyak dolum hacimlerinin takibi (%) | 6 (9) | 1 (3) | 5 (15) | 0.06 |

SVB: Santral venöz basınç ; ScVO₂: Santral venöz oksijen saturasyonu

4.5. Hemodinamik Destek Tedavisi

Hastalara uygulanan hemodinamik destek tedavisi **Tablo 7**'de özetlenmiştir. Sıvı tedavisi olarak atakların hepsinde kristaloid kullanılırken atakların %41'inde kolloid kullanılmıştır. Sepsisin ilk 24 saatinde 2.1 [1.4-3.0] L kristaloid, 400 [300-650] mL kolloid uygulanmıştır (**Tablo 7**).

Hemodinamik destek tedavisinde kullanılan vazoaaktif ilaçlar dopamin (%100), adrenalin (%54), dobutamin (%31), noradrenalin (%14). Bu ilaçlarda kullanılan en yüksek doz dopamin için 30 [20-30] µg/kg/dk, adrenalin için 20 [20-30] µg/dk, dobutamin için 3.5 [2.5-7.5] µg/kg/dk ve noradrenalin için 30 [25-30] µg/dk'dır (**Tablo 7**).

Başarıyla ve ölümlü sonuçlanan ataklar karşılaştırıldığında; ölen hastalara daha fazla kolloid kullanıldığı (p=0.00), daha yüksek doz dopamin ve noradrenalin uygulandığı (sırasıyla p=0.00 ve p=0.01) ve daha yüksek doz adrenalin kullanılmaya eğilim olduğu (p=0.06) gösterildi (**Tablo 7**).

4.6. Antimikrobiyal Tedavi

Hastalara uygulanan antimikrobiyal tedavi **Tablo 8**'de özetlenmiştir. Tüm ataklarda antibiyotik tedavisinin mikroorganizmaya etkinliği %73, etkin antibiyotik başlangıç saati 3.25 [0-15] idi (**Tablo 8**).

Atakların %79'unda (n=55) hastalar, sepsis öncesinde antibiyotik tedavisi almaktaydı ve bu atakların %89'una (n=49) 6 [3-18] saat sonra antibiyotik değişikliği yapıldı. 55 Atak içerisinde kültürlerinde mikroorganizma izolasyonu sağlanamayan 8 atak değerlendirme dışı bırakıldığında, kalan 47 atağın %77'sine etkin antibiyotik tedavisi verildi.

Atakların %21'inde (n=15), hastalar sepsis tanısı aldıklarında herhangi bir antibiyotik tedavisi kullanmamaktaydı, bu hastalarda ağır sepsis başlangıcı ile ampirik antibiyotik tedavisinin başlanma saati arasındaki süre 2.5 [1.3-7.0] saat idi. 15 Atak içerisinde kültürlerinde mikroorganizma izolasyonu sağlanamayan 6 atak değerlendirme dışı bırakıldığında, kalan 9 atağın %56'sına (n=5) etkin antibiyotik tedavisi verilmiştir.

Atakların %9'unda cerrahi olarak odak kontrolü gereken bir enfeksiyon mevcuttu. Bu hastalarda, odağa yönelik girişim 5.5 [0.0-43.0] saat sonra yapıldı **(Tablo 8)**.

Başarıyla ve ölümlü sonuçlanan ataklar karşılaştırıldığında; ölen hastalarda, sepsis öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü daha fazla (p= 0.02), etkin antibiyotik başlanma süresi daha uzun (p=0.02) olarak tesbit edildi **(Tablo 8)**.

Tablo 7. Hemodinamik Destek Tedavisi

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlle sonuçlanan ataklar n=33 | p |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Sıvı Tedavisi | | | | |
| Sepsis günü kristaloid kullanımı (%) | 70 (100) | 37 (100) | 33 (100) | - |
| Sepsis günü kolloid kullanımı (%) | 29 (41) | 7 (19) | 22 (67) | 0.00 |
| Vazopressör öncesi kristaloid kullanımı (%) | 57 (81) | 32 (87) | 25 (76) | 0.30 |
| Vazopressör öncesi kolloid kullanımı (%) | 13 (19) | 3 (8) | 10 (30) | 0.02 |
| İlk 24 saat verilen toplam kristaloid miktarı (L) | 2.1 [1.4-3.0] | 2.2 [1.8-3.0] | 1.9 [1.0-2.8] | 0.11 |
| İlk 24 saat verilen toplam kolloid miktarı (mL) | 400 [300-650] | 300 [200-600] | 500 [300-775] | 0.29 |
| Vazopresör Tedavi | | | | |
| Sepsis ile vazopressör başlangıcı arasındaki süre (saat) | 2 [1-4] | 2 [1.7-4] | 2 [0.5-3.5] | 0.23 |
| Vazopresör türü | | | | |
| Dopamin kullanımı (%) | 70 (100) | 37 (100) | 33 (100) | |
| Dopamin en yüksek doz (µg/kg/dk) | 30 [20-30] | 20 [15-30] | 30 [20-30] | 0.00 |
| Noradrenalin (%) | 10 (14) | 4 (11) | 6 (18) | 0.49 |
| Noradrenalin en yüksek doz (µg/dk) | 30 [25-30] | 25 [14-29] | 30 [30-30] | 0.01 |
| Adrenalin (%) | 38 (54) | 11 (30) | 27 (82) | 0.00 |
| Adrenalin en yüksek doz (µg/dk) | 20 [20-30] | 20 [10-20] | 30 [20-30] | 0.06 |
| İnotrop Tedavi | | | | |
| Dobutamin kullanımı (%) | 22 (31) | 10 (27) | 12 (36) | 0.44 |
| Dobutamin en yüksek dozu (µg/kg/dk) | 3.5 [2.5-7.5] | 2.5 [2.5-5.6] | 5 [2.5-7.5] | 0.31 |

Tablo 8. Antimikrobiyal Tedavi

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlle sonuçlanan ataklar n=33 | p |
|---|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Etkili antibiyotik kullanımı (%) | 41 (73) | 21 (81) | 20 (61) | 0.30 |
| Sepsis ile etkili antibiyotik başlangıcı arasındaki süre (saat) | 3.25 [0-15] | 0 [0-7] | 7 [1-23] | 0.02 |
| Sepsis günü antibiyotik almakta olan hastalar (%) | 55 (79) | 25 (68) | 30 (91) | 0.02 |
| Antibiyotik değişikliği yapılma oranı (%) | 49 (89) | 22 (88) | 27 (90) | 0.81 |
| Değişiklik yapılma süresi (saat) | 6 [3-18] | 3.7 [1.5-18.0] | 8 [4-23] | 0.09 |
| Etkin antibiyotik kullanımı (%) | 36 (76) | 17 (85) | 19 (70) | 0.31 |
| Sepsis günü antibiyotik kullanmayan hastalar (%) | 15 (21) | 12 (32) | 3 (9) | 0.02 |
| Sepsis ile ampirik tedavi başlangıcı arasındaki süre (saat) | 2.5 [1.3-7.0] | 3 [1-7] | 2 [1-11] | 0.71 |
| Etkin antibiyotik kullanımı (%) | 5 (56) | 4 (67) | 1 (33) | 0.34 |
| Cerahi odak kontrolü gerekli enfeksiyon (%) | 6 (9) | 2 (5) | 4 (12) | 0.31 |
| Sepsis başlangıcı ile cerrahi işlem arasındaki süre (saat) | 5.5 [0.0-43.0] | 20 [1-39] | 5 [0-44] | 0.63 |

4.7. Diğer Destek Tedavileri

Hastalara uygulanan diğer destek tedavileri **Tablo 9**'da sunulmuştur.

Atakların %56'sına steroid tedavisi uygulanmıştır. Hastalarda vazopressör öncesi bakılan plazma kortizol düzeyi 22 [11-34] µg/dl ölçülmüştür. Steroid tedavisi sonrası hastaların %59'unda vazopressör ihtiyacı kesilmiştir (**Tablo 9**).

Sepsis ataklarının %57'sinde APC tedavisi endikasyonu mevcut olup, hastaların hiçbirisine uygulanmamıştır.

Mekanik ventilasyon uygulama oranı %81'dir. Atakların %13'üne NİMV, %80'nine invaziv MV uygulanmıştır. Noninvaziv mekanik ventilasyon başarı oranı %33 iken, invaziv MV'de %32'dir (**Tablo 9**). Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulama süresi 2 [1-5] gün, invaziv MV uygulanma süresi 7 [3-12] gün olarak tespit edilmiştir. Atakların %34'üne hemodiyaliz, %26'sına SVVHD uygulanmıştır (**Tablo 9**).

Hastaların günlük ortalama sabah kan şekeri değerleri 144 [130-170] mg/dl, günlük ortalama en yüksek kan şekeri değerleri 191 [158-245] mg/dl olarak saptandı. Hastalara uygulanan günlük ortalama insülin miktarı 25 [14-44] Ü/gün idi. İzlenen atakların %10'unda hipoglisemi gözlemlendi, hipoglisemi saptandığında ölçülen değer 50 [45-55] mg/dl idi (**Tablo 9**). İnsülin uygulanan hastaların günlük ortalama sabah kan şekeri değerleri 162 [143-186] mg/dl, günlük ortalama en yüksek kan şekeri değerleri 236 [192-267] mg/dl olarak saptandı.

Atakların %19'unda, hastalara enteral veya parenteral beslenme desteği verilmiştir. Beslenme desteği alan hastalarda, birlikte verilen vazopresörün dozu 5 [3-15] µg/kg/dk'dır. Atak süresince hastaların aldığı günlük kalori miktarı 834

[594-864] kcal'dir. Bu değer, hastaların alması gerekli günlük kilogram başına hedef kalorinin (25 kcal/kg/gün) %43'n oluşturmaktadır (**Tablo 9**).

Ataklar sırasında %34 oranında eritrosit, %21 oranında taze donmuş plazma ve %16 oranında trombosit transfüzyonu yapılmıştır (**Tablo 9**).

Başarıyla ve ölümle sonuçlanan ataklar, destek tedavileri bakımından karşılaştırıldığında; ölen hastalarda, daha az steroid tedavisi uygulamaya eğilim vardı ve steroid tedavisi süresi daha kısa idi (sırasıyla $p=0.08$ ve $p=0.03$). Ölen hastalara daha fazla ve daha uzun süre invaziv MV uygulanmıştı (sırasıyla $p=0.00$ ve $p=0.05$). Her iki MV (invaziv ve noninvaziv) uygulamasının başarısı sepsisten çıkan hastalarda daha yüksek idi (sırasıyla $p=0.00$ ve $p=0.05$) (**Tablo 9**). Ölen hastalar ile şoktan çıkan hastalar arasında glisemik kontrol bakımından bir farklılık görünme de ($p=0.99$), ölen hastalarda hipoglisemi sıklığı daha fazla idi ($p=0.03$).

Tablo 9. Diğer Destek Tedavileri

| Özellikler | Tüm Sepsis Atakları n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlerle sonuçlanan ataklar n=33 | p |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| Steroid tedavisi (%) | 39 (56) | 23 (62) | 16 (49) | 0.08 |
| Plazma kortizolü (µg/dl)* | 22 [11-34] | 13 [11-38] | 24 [19-36] | 0.27 |
| Steroid tedavi süresi (gün) | 4 [3-5] | 4 [3-5] | 3 [2-4] | 0.03 |
| MV (%) | 57 (81) | 28 (76) | 29 (88) | 0.20 |
| NİMV tedavisi | 9 (13) | 5 (14) | 4 (12) | 0.80 |
| NİMV başarısı | 3 (33) | 3 (60) | 0 (0) | 0.05 |
| İnvaziv MV tedavisi | 56 (80) | 25 (68) | 31 (94) | 0.00 |
| İnvaziv MV süresi (gün) | 7 [3-12] | 10 [5-13] | 4 [3-12] | 0.05 |
| İnvaziv MV başarısı | 18 (32) | 18 (72) | 0 (0) | 0.00 |
| Kan şekeri kontrolü | | | | |
| Ortalama sabah KŞ (mg/dl) | 144 [130-170] | 142 [128-181] | 146 [133-168] | 0.99 |
| En yüksek ortalama KŞ (mg/dl) | 191 [158-245] | 179 [155-242] | 199 [161-256] | 0.37 |
| Günlük ortalama insülin miktarı (Ü/gün) | 25 [14-44] | 22 [10-43] | 26 [17-50] | 0.17 |
| Hipoglisemi sıklığı (%) | 7 (10) | 1 (3) | 6 (18) | 0.03 |
| Hipoglisemi değeri (mg/dl) | 50 [45-55] | 55 [55-55] | 48 [44-55] | 0.48 |
| Renal Replasman Tedavisi (%) | | | | |
| Hemodiyaliz | 24 (34) | 13(35) | 11(33) | 1.00 |
| SVVHD | 18 (26) | 10(27) | 8 (24) | 1.00 |
| Beslenme | 13 (19) | 8 (22) | 5 (15) | 0.55 |
| Beslenme alan hastalarda vazopressör dozu (µg/kg/dk) | 5 [3-15] | 5 [3-20] | 8.5 [3.5-14.2] | 0.84 |
| Günlük kalori miktarı (kcal) | 834 [594-864] | 792 [471-986] | 840 [655-864] | 0.86 |
| Eritrosit transfüzyonu (%) | 24 (34) | 12(32) | 12(36) | 0.80 |
| Taze donmuş plazma tedavisi (%) | 15 (21) | 6(16) | 9(27) | 0.38 |
| Trombosit transfüzyonu (%) | 11 (16) | 4(11) | 7(21) | 0.32 |

*n:15; MV: Mekanik ventilasyon; NİMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon; KŞ: Kan şekeri; SVVHD: Sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon;

4.8. Sepsise Bağlı Morbidite ve Organ Yetmezlikleri

Hastalarda sepsis süresince yeni gelişen organ yetmezlikleri **Tablo 10**'da görülmektedir. Buna göre nörolojik organ yetmezliği (%54) ve akut böbrek yetmezliği (%33) en sık gelişen organ yetmezlikleridir (**Tablo 10**).

Başarıyla ve ölümlü sonuçlanan ataklar karşılaştırıldığında; ölen hastalarda nörolojik organ yetmezliği daha fazla ($p=0.01$), trombositopeni ve karaciğer yetmezliği daha fazla olmaya eğilimliydi (sırasıyla $p=0.07$ ve $p=0.06$).

4.9. Sepsiste Başarısızlığı Belirleyen Faktörler

Sepsis ile izlenen hastalarda, başarısızlığı belirleyen faktörler **Tablo 11**'de görülmektedir. Buna göre nötropeni (OR:10.4, $p=0.04$), sepsisin ilk günü nörolojik organ yetmezliğinin bulunması (OR:7.5, $p=0.00$), invaziv MV uygulaması (OR:7.2, $p=0.02$), hedef ScvO₂ değerine ulaşım (OR: 7.01, $p=0.01$), sepsis öncesinde steroid kullanımı (OR:4.6, $p=0.04$), sepsisin ilk günü böbrek yetmezliğinin bulunması (OR:4.4, $p=0.01$), kan dolaşım yolu enfeksiyonuna bağlı sepsisin varlığı (OR:4.3, $p=0.02$), altta yatan kronik böbrek yetmezliğinin varlığı (OR:3.6, $p=0.04$), sepsisin ilk günü yüksek SOFA ve APACHE II skoru (sırasıyla OR:1.2, $p=0.02$ ve OR:1.1, $p=0.01$) ve etkili antibiyotiğin geç başlanması başarısızlığı belirleyen bağımsız faktörlerdir (**Tablo 11**).

Tablo 10. Sepsise Bağlı Yeni Gelişen Organ Yetmezlikleri

| Özellikler | Tüm Ataklar n=70 | Başarı ile sonuçlanan ataklar n=37 | Ölümlle sonuçlanan ataklar n=33 | p |
|-------------------------|---------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| ARDS | 2 (3) | - | 2 (6) | 0.12 |
| Akut Böbrek Yetmezliği | 23 (33) | 13 (35) | 10 (30) | 0.80 |
| Trombositopeni | 14 (20) | 4 (11) | 10 (30) | 0.07 |
| Nörolojik yetmezlik | 38 (54) | 15 (41) | 23 (70) | 0.01 |
| Gastrointestinal kanama | 8 (11) | 4 (11) | 4(12) | 0.80 |
| Akut koroner sendrom | 2 (3) | 2 (5) | - | 0.17 |
| Karaciğer yetmezliği | 3 (4) | 0 (0) | 3(9) | 0.06 |

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

Tablo 11. Sepsiste Başarısızlığı Belirleyen Faktörler

| | Odds Ratio | C. I | P |
|---|------------|------------|------|
| Nötropeni | 10.4 | [1.1-99.0] | 0.04 |
| Nörolojik organ yetmezliği | 7.5 | [2.0-27] | 0.00 |
| İnvaziv MV | 7.2 | [1.2-41] | 0.02 |
| Hedef ScvO ₂ değerine ulaşım | 7.01 | [1.5-31] | 0.01 |
| Sepsis öncesinde steroid kullanımı | 4.6 | [1.0-20] | 0.04 |
| Renal yetmezlik | 4.4 | [1.3-14] | 0.01 |
| Kan dolaşım yolu enfeksiyonu | 4.3 | [1.1-16] | 0.02 |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | 3.6 | [1.0-12.5] | 0.04 |
| Sepsisin ilk günü SOFA skoru | 1.2 | [1.0-1.5] | 0.02 |
| Sepsisin ilk günü APACHE II | 1.1 | [1.0-1.2] | 0.01 |
| Etkin antibiyotik başlangıç saati | 1.07 | [1.0-1.1] | 0.02 |

CI: Confidence interval; MV: Mekanik Ventilasyon; SOFA: ScvO₂; Santrav venöz oksijen saturasyonu; Sequential organ failure assesment skoru; APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skoru

4.10. Sepsis Kılavuzuna Uyum

Sepsisli hastaların izleminde, ağır sepsis başlangıcından itibaren 2008 uluslararası sepsis kılavuzuna uyum **Tablo 12**'de özetlenmiştir. Buna göre kılavuza uyumda, uyumun %50'nin altında olduğu basamaklar APC tedavisinin uygulanması, uygun glisemik kontrol, ilk 1 saatte antibiyotik başlanması idi (**Tablo 12**).

Tablo 12. Sepsis Takibinde 2008 Sepsis Kılavuzuna Uyum

| Özellikler | Tüm Ataklar n=70 |
|---|---------------------|
| SVB izlemi (%) | 92 |
| SVB hedefine ulaşım (%) | 94 |
| ScVO ₂ izlemi (%) | 80 |
| ScVO ₂ hedefine ulaşım (%) | 50 |
| ScVO ₂ <%70 ve Htc<%30 olan hastalarda eritrosit replasmanı | 59 |
| Laktat düzeyi izlemi (%) | 88 |
| Antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alınması (%) | 92 |
| Erken dönemde (ilk 1 saat) geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanması | 20 |
| Antibiyotik değişikliği (ilk 1 saat) yapılması (%) | 60 |
| APC tedavisi (%) | 0 |
| Orta-yüksek doz vazopressör ihtiyacı olan hastalarda düşük doz steroid uygulaması (%) | 79 |
| Uygun glisemik kontrol (kan şekeri düzeyi <150-180 mg/dl) (%) | 40 |
| MV altında uygun hava yolu basıncının (Pplato<30 cmH ₂ O) sağlanması (%) | 100 |

SVB: Santral venöz basınç; ScvO₂: Santral venöz oksijen saturasyonu; Hct: Hematokrit; APC: Aktive protein c; MV: Mekanik ventilasyon

5. TARTIŞMA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 9 yataklı İç Hastalıkları YBÜ'de yaptığımız çalışmada, 31'i YBÜ'de gelişmiş, 70 septik şok atağı incelenmiştir. YBÜ mortalitesi %68 olarak saptanan hastaların takip ve tedavisinde; ScvO₂ optimizasyonu, ilk 1 saat içinde antibiyotik tedavisi, uygun glisemik kontrol ve APC uygulaması dışında 2008 *Surviving Sepsis Campaign* sepsis kılavuzuna uyumumuz %50'nin üzerinde idi. Bu hastalarda, başarısızlığı belirleyen faktörler nütropeni, nörolojik organ yetmezliğinin bulunması, invaziv MV, ScvO₂ hedefine ulaşılamaması, sepsis öncesinde steroid kullanım öyküsü, ABY'nin bulunması, kan dolaşım yolu enfeksiyonuna bağlı sepsisin mevcudiyeti ve kronik böbrek yetmezliği idi.

5.1. Genel Özellikler

Kritik hastalarda en önemli ölüm sebebi olan sepsis, genellikle hayatın 6. dekadında zirve yapmaktadır.²⁵ Hastalara ait genel özellikler içerisinde; erkek cinsiyet, etnik köken (siyah erkekler daha yüksek riskli), eşlik eden hastalıklar, kanser, immün yetmezlik durumu, kronik organ yetmezliği, alkol bağımlılığı, genetik faktörler sepsise yol açan predispozan faktörler olarak sayılabilir.^{2,17}

Alberti ve ark.'ın çok merkezli uluslararası sepsis ile ilgili epidemiyolojik çalışmasında hastaların %60'ında solid organ kanseri, %46'sında kronik böbrek

yetmezliği, %42'sinde KOAH (Kronik obstriktif akciğer hastalığı) ve %36'sında diabetes mellitus altta yatan hastalıklar olarak bildirilmiştir.²⁰ Yapılan bir Fransız çalışmasında, septik şoklu hastalarda en önemli komorbidite %26 ile kronik alkolizm, %25 ile KOAH, %22 ile diabetes mellitus ve %18 ile kronik kardiyak yetmezlik olarak bildirilmiştir.¹¹⁶

Bizim alışmamızda hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak 65 [53-80] idi. En sık altta yatan hastalıklar hipertansiyon (%62), kanser (%40), kardiyak hastalıklar (%32), diabetes mellitus (%30), kronik renal hastalıklar (%30) ve KOAH (%28) olarak tesbit edilmiştir.

Sepsisli hastalarda, altta yatan hastalık ile bunların mortalite üzerine etkileri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Alberti ve ark., 2003 yılında yayımlanan makalelerinde immünsupresyon, KOAH, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve kronik böbrek yetmezliğinin sepsisli olgularda ölüm riskini arttırdığını bildirmişlerdir.¹¹⁷ Fransa'da 2004 yılında yapılan bir çalışmada ise kronik karaciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ölümle ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.¹¹⁸ Yayınlanan başka bir makalede ise komorbiditelerin sepsisli hastalarda hastane içi mortalite hızı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.¹¹⁹ çalışmamızda, mortaliteye etkili tek altta yatan hastalık kronik böbrek yetmezliğiydi. Nötropenin bulunması ve öncesinde steroid kullanımı gibi immünsupresyon durumları başarısızlık üzerine etkili diğer faktörler olarak saptandı. Sonuçlarımıza göre sepsiste başarısızlık oranını, kronik

böbrek yetmezliği varlığı 4 kat, nötrojeni varlığı 10 kat ve steroid öyküsü varlığı 5 kat arttırmaktaydı.

Sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmeye APACHE II skorunun kullanılması genel bir öneridir.¹²⁰ Yoğun bakım ünitesinde ölen hastaların APACHE II skorları, YBÜ'den sağlıklı olarak çıkan hastaların APACHE II skorlarından daha yüksektir.^{116,121} Literatürde yapılan çalışmalarda, sepsis hastalarında, sepsisin ilk günü APACHE II skorları 19-28 arasında, SOFA skorları 5-11 arasında değişmektedir.^{7,11,116,118,121-125} Bizim çalışmamızda, sepsisin ilk günü medyan APACHE II skoru 31 ve medyan SOFA skoru 14 olup, literatürün 1,5 katıdır. Bunun nedeni hastalarımızın altta yatan ağır hastalıklarının bulunması olabilir. Çalışmamızda hastaların %40'ında kanser mevcut idi. Bir başka neden ise incelediğimiz atakların çoğunluğunun daha dirençli mikroorganizmaların rol aldığı hastane enfeksiyonlarına bağlı sepsis ataklarının oluşturmasıdır. Çalışmamızda 70 atağın 53 (%76)'ü hastane enfeksiyonlarına bağlıydı.

5.2. Sepsis Odağı ve İzole Edilen Mikroorganizmalar

Sepsis tanısı alan hastalarda en önemli basamaklardan biri odağın ve etkenin gösterilmesidir.

Yapılan çalışmalarda mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyon oranı %59 ile %68 oranında değişmektedir.^{116,126} Alberti ve ark.'ın yaptığı çalışmada, mikrobiyolojik olarak dökümentasyon toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda %55, hastanede kazanılmış enfeksiyonlarda %71, YBÜ'den kazanılmış enfeksiyonlarda %86 olarak bulunmuştur.²⁰ Bizim çalışmamızda hastaların %43'ünde YBÜ kökenli, %33'ünde hastane kökenli, %24'ünde toplum kökenli enfeksiyonlara bağlı septik şok gelişimi gözlenmiştir. Atakların tümünde sepsis odağı tespit edilmiş olup, mikroorganizma izolasyonu atakların %80'inde mümkün olmuştur. Mikroorganizma izolasyonu literatür ile uyumlu olarak hastane içi enfeksiyonlarda %86 iken, toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda %61'dir. Toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda mikrobiyolojik olarak dökümantasyon yetersizliğinin sebebi YBÜ'ye kabul öncesi ve antibiyotik tedavisi öncesi kültür alım kurallarına dikkat edilmemesi ve hiç kültür alınmaması veya bu kültürlerin YBÜ'de alınması olabilir.

Gao ve ark.'ın 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, hastaların %87'sinde ağır sepsis odağı saptanmış ve bu odaklar %50 pnömoni, %22 intraabdominal enfeksiyon, %6 üriner sistem enfeksiyonu ve %6 diğer nedenler olarak saptanmıştır.¹¹ Yapılan diğer çalışmalarda da enfeksiyon odaklarını sırasıyla pnömoni, intraabdominal enfeksiyon ve üriner sistem enfeksiyonu oluşturmuştur.^{20,116} Brezilya' nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada enfeksiyon bölgelerini %57 pnömoni, %21 üriner sistem enfeksiyonu, %11 intraabdominal enfeksiyon oluşturmuştur.⁷

Yapmış olduğumuz araştırmada sepsis odaklarının %80'nini pulmoner, %36'sını kan dolaşım yolu enfeksiyonu, %23'ünü üriner, %14'ünü yumuşak doku, %11'ini abdominal enfeksiyonlar oluşturmaktaydı. Literatür ile uyumlu olarak en sık enfeksiyon kaynağımız pnömoni idi. İkinci sıklıkta kan dolaşım yolu enfeksiyonu görülmekteydi. Ünitimize dahili hastaların ağırlıklı olarak kabul edilmesi nedeni ile intraabdominal enfeksiyon oranı düşüktü.

Yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı enfeksiyonlarda gram pozitif koklar yüksek oranda saptanırken (%39), hastane ve YBÜ kaynaklı enfeksiyonlarda gram negatif (%47,9-%49,2) bakteriler saptanmıştır.²⁰ Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla %54 gram negatif, %33 gram pozitif, %24 fungus ve %13 diğer mikroorganizmalardı. Gram negatif mikroorganizmalar içerisinde en sık izole edilen mikroorganizma *Acinetobacter baumannii* idi. Çalışmamızda sıklıkla (%76) hastane kökenli enfeksiyonlara ikincil sepsis atakları incelendiği için gram negatif mikrroorganizmalar çoğunlukta idi.

5.3.Sepsis Kılavuzuna Uyum

Sepsiste, tanı ve tedavinin standardizasyonu için “*Surviving Sepsis Campaign*” adı altında uluslararası bir uzmanlar topluluğu oluşturulmuştur. Bu

topluluk, 2004 ve ardından yeni değişiklikler ile 2008 yılında sepsis hastalarında tanı ve tedavinin düzenlenmesi amacıyla uluslararası sepsis kılavuzlarını yayınlamışlardır.^{79,91} Bunun sonrasında yapılan çalışmalarla, sepsis izleminde bu kılavuzlara uyum ile mortalitede düşüşler olduğu gösterilmiştir.^{11-13,124}

Sepsis tedavi rehberinin kliniğe oturtulması ile ilgili çalışmaların ilki, 2005 Kasım'da İngiltere'de yapılmıştır. İngiltere'de iki hastanede 11'i acil serviste tedavi gören 101 hastada, yapılan prospektif gözlemsel çalışmada, 6 saatlik sepsis paketine uyum oranı %52 saptanmıştır.¹¹ Hastaların ilk 6 saat içerisinde %74'üne antibiyotik tedavisi başlanmış, %52'sine serum laktat düzeyi bakılmış, %84'üne hipotansiyon varlığında ilk 500 ml sıvı puşesi uygulanmış, %70'ine sıvı tedavisine rağmen ortalama arter basıncı <65 mmHg olan hastalara vazopressör başlanmış ve/veya hedef hemoglobin 7 ile 9 gr/dl arasında olacak şekilde kan transfüzyonu uygulanmıştır. Yirmidört saatlik sepsis paketine uyum %30 olarak bildirilmiştir (21/69). Hastaların 24 saatlik zaman diliminde, %64'ünde glukoz kontrolü sağlanmış, %43'üne steroid tedavisi verilmiş, MV uygulanan hastaların %85'inde plato basıncı 30 cmH₂O altında tutulmuştur. Bu çalışmada, 6 saatlik destek tedavi demetine tam uyum gösterilen hastalar ile, bu tedavi demetine uyulmayan hastalar karşılaştırıldığında; protokole uygun olarak tedavi edilen hastaların ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (%2-%49, p=0.01). Ancak 24 saatlik tedavi demetine uyum ile mortalite arasında bu ilişki gösterilememiştir.¹¹

2007 yılında Payal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sepsis protokolü öncesi (n:64) ve sonrası (n:54) hastalar karşılaştırıldığında, protokol sonrası grupta vazopressör, ventilatör ve YBÜ'deki yatış gün sayısı azalmıştır. Hastane mortalitesinde gruplar arasında önemli farklılık saptanmamıştır. 28 günlük mortalite protokolün uygulanmasından sonra %61'den %33'e azalmıştır.¹²¹ Refrakter şokun 4.5 saati içinde antibiyotik tedavisi alan hastalar %56-%85, yeterli sıvı tedavisi oranı %31-%72 olarak saptanmıştır. Şoktan önce antibiyotik kullanımı %41, ampirik antibiyotik başlama saati 5.4 saat, uygun antibiyotik başlanma saati 9.6 saat, kültür pozitif hastalarda uygun antibiyotik kullanımı %67, ventilasyon süresi 2.7 gün, yoğun bakım süresi 4.9 gün, yeterli sıvı resüsitasyonu %72 saptanmıştır.¹²¹

Yoğun bakım ünitesinde 320 septik şoklu hastayı inceleyen bir Fransız çalışmasında sepsis başlangıcından antibiyotik uygulanmasına kadar geçen süre 9.8 ± 18.7 saat ölçülmüş olup, hastaların %88'inde antibiyotik tedavisi yeterli uygulanmıştır. Sepsisi takiben 24 saatte verilen ortalama kristalloid 2194 ± 1720 ml olup en yaygın kullanılan vazopressör ajan norepinefrin (%74) olarak tesbit edilmiştir. Hidrokortizon hastaların %84'üne verilmiş ve şok başlangıcından sonra 7.9 ± 12 saat sonra başlanmıştır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı %88 olup, NİMV desteği hastaların %13'üne uygulanmıştır. Hastaların %31'inin renal replasman ihtiyacı olmuş ve tekrarlayan şok, hastaların %24'ünde not edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da 6 saatlik sepsis demetine uyumumuz %71 idi. Santral venöz basınç 12 mmHg altında olan hastaların hemen hepsine ortalama 1000 ml kristaloid verildi. Hastaların %92'sine SVB takibi yapıldı ve %94'ünde SVB hedefine ulaşıldı. Hastaların tamamına vazopressör uygulandı. Hastaların %80'ninde ScVO₂ ölçümü yapıldı ve %50'sinde hedef ScVO₂ değerine ulaşıldı. Santral venöz oksijen saturasyonu %70 altında olanların %53'üne dobutamin infüzyonu başlandı. Santral venöz oksijen saturasyon değeri <%70 ve Htc<%30 olanların %59'una eritrosit replasmanı uygulandı. Santral venöz oksijen saturasyon değeri <%70 olan hastaların %15'inde ScVO₂ hedefine ilk 6 saatte ulaşıldı. Hastaların %88'ine laktat takibi yapıldı. Ağır sepsis başlangıcından 1 saat içinde hastaların %20'sine geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Öncesinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik tedavisi alan hastaların %60'ında mevcut antibiyotik tedavisi değiştirildi yada başka bir antibiyotik tedavisi eklendi.

Çalışmamızda, sepsisin ilk 6 saati içinde kılavuza uyumda, uyumumuzun en kötü olduğu basamak, %50 oranıyla ScvO₂'nin optimizasyonu ve %20 oranıyla ilk 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması idi. Çalışmamızda ScvO₂'nin ilk 6 saat içinde optimize edilememesinin nedenlerine bakılacak olursa; birinci neden ScvO₂ ölçümünün geç olarak yapılmasıdır. Çalışmamızda, ScvO₂ ağır sepsisin medyan 4. saatinde bakılmıştır. Bunun nedeni ağır sepsisin ilk saatleri içinde sıvı puşelerine yanıtın beklenmesi ve özellikle sonrasında santral venöz kateterin takılması için vakit kaybedilmesi olabilir. Nitekim, ScvO₂ düşük olan olan atakların %61'inde ölçüm için hastaya kateter takılması gerekmiştir.

İkinci neden, ScvO₂ <%70 ve Htc <%30 olan hastalarda kan ürünü verilmesinde gecikme yaşanmış olabilir. Santral venöz oksijen saturasyonu düşük olan atakların %85'inde hemotokrit <%30'dur. Bu hastalarda ScvO₂, ağır sepsis başlangıcından itibaren medyan 2.8 [1.0-8.7] saat sonra bakılmıştır. Bu hastalarda, ağır sepsisin medyan 4. saatinde kan ürünü uygulanabilmiştir. Üçüncü neden, ScvO₂ takibinin, sürekli ölçüm yapan kateterler ile değil, kan gazı incelemesi ile takip edilmesi olabilir. Rivers'in erken hedefe yönelik tedavinin mortalite üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmasında sürekli ScvO₂ ölçümü yapan bir kateter kullanılmıştır. Bu durum ScvO₂'deki değişimlerin sürekli takibine olanak sağlamıştır.¹⁰

24 saatlik sepsis demetine uyum oranımız %55 idi. Çalışmamızda vazopressör uygulanan hastaların %79'una steroid tedavisi başlandı. Mekanik ventilasyon altındaki hastaların hepsinde medyan hava yolu basıncı 30 cmH₂O'nun altında idi. Ancak hastaların %40'ında kan şekeri ayarlanması sağlanabildi. Sepsis ataklarının %57'sinde APC tedavisi endikasyonu mevcut olup, hastaların hiçbirisine uygulanmadı.

Çalışmamızda 24 saatlik sepsis demetinde uyumumuzun en kötü olduğu basamaklar, APC kullanımı ve uygun kan şekeri kontrolü basamakları idi. Aktive protein C tedavisi, 2008 *Surviving Sepsis Campaign* sepsis kılavuzunda yüksek derecede tavsiye edilmemesi, son yıllarda kullanımıyla ilgili tartışmaların devam etmesi ve maliyeti nedeni ile kullanılmamıştır.

Kan şekeri ayarlanmasında kılavuza uyumumuz %40 idi. İnsülin kullanılması gerekli hastalarda bu uyum daha da düşüktü (%16). Bu basamaktaki uyumsuzluğumuz kan şekeri izleminde bir protokol kullanmamıza bağlı olabilir. Ünitimizde kan şekeri kontrolü doktorlar aracılığıyla yapılmaktadır; herhangi bir protokol uygulanmamaktadır. Literatürde kan şekeri ayarlanmasında protokol kullanımıyla uyumda artış tespit edilmiştir.^{127,128} Bu nedenle kan şekeri ayarlanması için daha düzenli ayarlama yapılan protokollerin kullanılması gündeme gelmelidir.

5.4.Antibiyotik Tedavisi

Ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda, ilk 1 saat içinde geniş spektrumlu ve olası enfeksiyon odağına penetre olabilecek özellikte intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.⁷⁹ Bu durum mortalite ile ilişkili en önemli parametrelerden biri olarak kabul edilebilir. Yoğun bakımda uygun olmayan antibiyotik başlanan hastalarda, uygun antibiyotik başlanan hastalara oranla mortalitenin 8 kat arttığı tesbit edilmiştir.¹²⁹ Değişik çalışmalar göstermiştir ki; sepsis tedavisinde antibiyotik başlama zamanındaki gecikme prognozu kötüleştirmektedir.^{126,130-132} Ağır sepsis hastalarına uygun antibiyotik başlamada gecikilen her saatte, mortalitenin %7,6 ile %9 arasında artığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{103,133}

Çalışmamızda, ağır sepsis ile ampirik antibiyotik başlangıcı arasındaki süre 2.5 saat olarak saptandı. Yeni antibiyotik tedavisi başlanan hastaların %73'ünü toplum kökenli enfeksiyona bağlı septik şoklu hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle antibiyotik tedavisindeki gecikme, YBÜ dışında yatan hastaların sepsis tanısı almasındaki zorluklardan kaynaklanmış olabilir. İkinci olarak; enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve gören hekimin tedaviyi onaylaması sırasında da vakit kaybedilmiş olabilir.

Ağır sepsis başlangıcı ile etkin antibiyotik başlangıcı arasındaki süre 3 saat 15 dakika idi. Bu süre, hastalarımızda başarısızlığı arttıran bağımsız nedenlerden biriydi. Bu durum, çoğunluğu nozokomiyal olan incelediğimiz atakların, hastane kökenli dirençli mikroorganizmalar ile gelişmiş olması ve etkin antibiyotik spektrumunun zaman zaman tahmin edilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

5.5.Mortalite

Septik şoklu hastalarda mortalite, tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen %50'nin üzerindedir.^{8,118} Yapılan çalışmanın kabul ettiği popülasyona göre değişmekle birlikte sepsis/ağır sepsis mortalite oranlarının çeşitli yayınlarda %20-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Annane ve ark.'ın septik şoklu hastaların epidemiyolojisini inceleyen çalışmalarında 1993 yılında mortalite %62 iken, 2000 yılında %56 olarak saptanmıştır.⁸ Bu düzelmenin, daha erken ve daha

yoğun tedavi ile, özgün antienfeksiyöz tedavilerin geliştirilmesi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.^{9,10}

Alberti ve ark.'nın yaptığı çalışmada, septik şoklu hastalarda toplum kaynaklı enfeksiyonu olanlarda YBÜ mortalitesi %42, hastane mortalitesi %50; hastane kaynaklı enfeksiyonu olanlarda YBÜ mortalitesi %58 hastane mortalitesi %66; daha öncesinde enfeksiyonu olmayıp YBÜ'de septik şok geliştiren hastalarda YBÜ mortalitesi %57 hastane mortalitesi %63 olarak bulunmuştur.²⁰

Brezilya' nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada, ağır sepsis ve septik şokta ortalama mortalite oranı %64 olarak verilmiştir.⁷ Fransa'da 1993 yılında yapılan bir çalışmada, ağır sepsisli hastalarda mortalite oranı %56 saptanmış olup¹³⁴, 2010 yılında yayımlanan başka bir Fransız çalışmasında ise septik şoklu hastalarda mortalite oranı %54 saptanmıştır.¹¹⁶ Diğer yayımlanan bazı çalışmalarda da ağır sepsisli hastalarda mortalite oranı %28 ile %54 arasında bulunmuştur.^{17,20,21,118,135}

Bizim çalışmamızda, septik şoklu hastalarda yoğun bakım mortalitesi %68, hastane mortalitesi %73 olup literatür ile uyumluydu. Yoğun bakım ünitesine toplum kökenli enfeksiyona bağlı sepsis gelişimi nedeniyle yatırılan hastalarda YBÜ ve hastane mortalitesi sırasıyla %33 ve %47 iken, hastane içindeki servislerden kabul edilen nozokomiyal enfeksiyona bağlı sepsis geliştirilmiş olan hastalarda %78 ve %83, YBÜ'de septik şok gelişen

hastalarda %82 olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarla tutarlı bir şekilde^{121,136} bizim çalışmamızda da nozokomiyal enfeksiyona bağlı septik şoku olan hastalarda, mortalite toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre daha fazladır. Hastane kökenli enfeksiyonlara bağlı sepsiste görülen mortalite artışını, birden fazla enfeksiyon odağına ve çoklu mikroorganizmalara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda hastalığın ciddiyeti, komorbid durumlar, enfeksiyon kaynağı ve enfeksiyonun kazanılmış olduğu yerin hastalar arasında farklılık göstermesi, antimikrobiyal ajan seçimi, transfüzyon desteği, ventilasyon ve kardiyak destek stratejileri de mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Hastane kökenli enfeksiyona bağlı septik şoklu hastalarımızda, mortalite oranı diğer çalışmalara göre yüksektir. Daha dirençli mikroorganizmalar, hedef ScvO₂ optimizasyonunu sağlamadaki başarısızlığımız, kan şekeri regülasyonunu sağlayamamız, APC tedavisini kullanmamamız, ilk 1 saatte antibiyotik tedavisinin başlanmasındaki gecikmeler mortaliteye katkıda bulunmuş olabilir.

5.6.Septik Şoktan Çıkışı Belirleyen Bağımsız Değişkenler

Yapılan değişik çalışmalar, ağır sepsis ve septik şokta mortalite ile ilişkili bağımsız faktörleri incelemiştir.^{81,134} Yaş, altta yatan hastalığın ciddiyeti, organ yetmezlik sayısı, hipotermi, trombositopeni, laktik asidoz, pozitif kan kültürü, çoklu enfeksiyon kaynağı ve endokrin fonksiyonlar mortalitede etkisi olduğu sıklıkla saptanan faktörlerdir.^{81,134}

Annane ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada, YBÜ mortalitesini etkileyen faktörler arasında, MV ihtiyacının bulunması en yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır (OR=4.7 p=0.00).⁸ Bu çalışmada mortaliteye etkili diğer faktörler yaş, ABY, pozitif bakteriyel boyama ve fungal enfeksiyonlardır.

Ağır sepsis hastaları ile ilgili 2004 yılında yapılan bir Fransız çalışmasında, kronik karaciğer ve kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve şok, sepsis başlangıcındaki SAPS II skoru ve SOFA skorunun ölümlle ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.¹¹⁸

Payal ve ark.¹²¹ tarafından yapılan çalışmada mortaliteye etkili olan faktörler; şok ve ampirik antibiyotik tedavisinin eklenmesi arasındaki sürenin 4.5 saatten fazla olması, vazopressör süresi, APACHE II skoru ve enfeksiyonun tipi olarak saptanmıştır (toplum kaynaklı-hastane kaynaklı).

Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada yaş, APACHE II skoru, erkek cinsiyet, sistolik kan basıncı ve organ yetmezlik sayısı acil serviste mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenlerdir.⁷

Yoğun bakım ünitesinde 320 septik şoklu hasta yönetiminin değerlendirilmesi ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerini tanımlanması amaçlanan bir Fransız çalışmasında, mortalite ile ilişkili faktörler MV, SAPS II>60, kronik

alkolizm, yaş>65, protrombin oranı<%40, PaO₂/FiO₂ <150 olarak tesbit edilmiştir.¹¹⁶

Bizim çalışmamızda sepsisten çıkan ve ölen hastalar çok değişkenli analiz ile incelendiğinde; literatür ile uyumlu olarak sepsis günü APACHE II skoru, sepsis günü SOFA skoru, sepsis günü SOFA skoruna göre böbrek hasarı ve nörolojik hasar, kronik böbrek yetmezliği/kronik böbrek hastalığı, nütropeni varlığı, kan dolaşım yolu enfeksiyonu, etkili antibiyotik başlangıç saati, invaziv MV, hedef ScvO₂ değerine ulaşım mortalite ile ilişkiliydi. Buna göre hastalık ağırlık skorları, böbrek ve nörolojik organ yetmezlikleri, nütropeni, kan dolaşım yolu enfeksiyonu, hedef ScvO₂ değerine ulaşamama ve etkili antibiyotik başlanamaması en önemli prognoz belirleyicileriydi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Kronik böbrek yetmezliği, nötropeni ve daha öncesinde steroid kullanım öyküsü olan sepsisli hastalarda başarı oranı daha düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle, bu hastalarda çok daha hızlı ve etkili tedavi uygulanmalıdır.

2- Çalışmamızda ilk 6 saatlik sepsis kılavuzuna uyumumuz %71 olup en düşük uyumumuzdan biri hedef ScvO₂ değerine ulaşımdı. Bunun için;

- ✓ Ağır sepsis başlangıcından itibaren kristaloid/kolloid puşelerine yanıt için daha kısa süre ayrılarak hızla santral ven kateterizasyonuna geçilmelidir.
- ✓ Santral ven kateterinin takım işlemi hızlandırılmalıdır.
- ✓ Santral venöz oksijen satürasyon takibi, kan gazı incelemesi sonucu ile değil, sürekli ölçüm yapan kateterler ile yapılabilir.
- ✓ Kan ürünü temini hızlandırılmalıdır.

3- Çalışmamızda ilk 6 saatlik sepsis kılavuzunda ikinci en düşük uyumumuz, ilk 1 saat içinde antibiyotik tedavisi başlanması ya da 48 saatten uzun süreli antibiyotik tedavisi alan hastalarda ilk 1 saat içinde antibiyotik değişikliği yapılmamasıydı. Bunun için;

- ✓ Acil servis ve YBÜ çalışanlarının sepsis tanısı ve tedavisinde farkındalığının artırılması gereklidir.

- ✓ Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve gören hekimin tedaviyi onaylaması sırasında harcanan vakit kaybı engellenmelidir.

4- Çalışmamızda 24 saatlik sepsis demetine uyumumuz %55 olup en düşük uyumumuz APC kullanımı ve kan şekeri regülasyonuydu. Bunun için;

- ✓ Aktive protein C hastanede bulundurulmalı ve hastalar APC gerekliliği açısından sorgulanmalıdır.
- ✓ Aktive protein C tedavisi ile ilgili devam eden çalışmaların sonuçları beklenmelidir.
- ✓ Kan şekeri ayarlanmasının daha iyi sağlanması için kan şekeri takip protokolü oluşturulmalıdır.

5- Çalışmamızda mortalite ile ilişkili diğer bağımsız değişkenler invaziv MV uygulanması, kan dolaşım yolu enfeksiyonu, sepsis günü nörolojik ve renal yetmezliğin olması, sepsis günü SOFA ve APACHE II skorunun yüksek olması ve etkin antibiyotik başlangıç saati idi.

6- İnvaziv MV, sepsisli hastalarda mortaliteyi 7.2 kat artırmakta idi. Bu nedenle;

- ✓ Erken MV döneminde etkin enfeksiyon kontrolü uygulanmalıdır.
- ✓ Uygun durumlarda NİMV uygulanmalıdır.

7- Kan dolaşım yolu enfeksiyonu, sepsisli hastalarda mortaliteyi 4.3 kat artırmakta idi.Bu nedenle;

✓ Kan dolaşım yolu enfeksiyonunun önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.

✓ Gereksiz santral venöz kateter kullanımından kaçınılmalıdır

8- Etkin antibiyotik başlangıç saatinde gecikme hastalarda mortaliteyi artıran diğer bağımsız değişkenlerden biriydi. Bunun için,

✓ Her hastanenin kendi florasını ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını bilmesi ve bu durumun sürekli olarak izlenmesi gereklidir.

✓ Septik şok döneminde başlanan antibiyotik spektrumu daha geniş tutulmalı ve gerekirse kombinasyon tedavileri tercih edilmelidir.

9- Yoğun bakım ünitesinde septik şok gelişen hastaların mortalitesi %82'dir. Yoğun bakımda gelişen septik şok'un önlenmesi için standart önlemler etkin bir şekilde uygulanmalıdır.

✓ Risk altında bulunan hastalar erkenden tanınmalı, erken tanı için organ perfüzyonları agresif olarak takip edilmelidir.

EK.1. APACHE II Skoru ¹¹²

| AKUT FİZYOLOJİ | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | SKOR |
|--|-------|-----------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|-------|-------------|
| Vücut Isısı (°C) | ≥41 | 39-40.9 | | 38.5-38.9 | 36-38.4 | 34-35.9 | 32-33.9 | 30-31.9 | ≤29.9 | |
| Ortalama arter basıncı | ≥160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤49 | |
| Kalp hızı (/dk) | ≥180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤39 | |
| Solunum sayısı | ≥50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤5 | |
| Oksijenizasyon | | | | | | | | | | |
| a) FiO ₂ ≥0.5 ise (A-a)O ₂ * | ≥500 | 350-499 | 200-349 | | <200 | | | | | |
| b) FiO ₂ <0.5 ise PO ₂ | | | | | >70 | 61-70 | | 55-60 | <55 | |
| pH | ≥7.70 | 7.60-7.69 | | 7.50-7.59 | 7.33-7.49 | | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | <7.15 | |
| Sodyum (mEq/l) | ≥180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | ≤110 | |
| Potasyum (mEq/l) | ≥7 | 6-6.9 | | 5.5-5.9 | 3.5-5.4 | 3-3.4 | 2.5-2.9 | | <2.5 | |
| Kreatinin (mg/dl)** | ≥3.5 | 2-3.4 | 1.5-1.9 | | 0.6-1.4 | | <0.6 | | | |
| Hematokrit | ≥60 | | 50-50.9 | 46-49.9 | 30-45.9 | | 20-29.9 | | <20 | |
| Lökosit | ≥40 | | 20-39.9 | 15-19.9 | 3-14.9 | | 1-2.9 | | <1 | |
| TOPLAM | | | | | | | | | | |

* (A-a) O₂ farkı: Alveolo-arteryal oksijen basınç farkı (Ankara için)=[(650× FiO₂)-(1.25 ×PCO₂)]-PO₂ **ABY durumunda alınan skor 2 ile çarpılır.

| GKS | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | SKOR (15-GKS) |
|---------------|-----|---------------------|-------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------------------|
| Göz Yanıtı | Yok | Ağrılı uyararla | Sözel uyararla | Spontan | | | |
| Sözel Cevap | Yok | Anlaşılmaz sesler | Anlamsız sesler | Konfüze sözler | Oriante | | |
| Motor Cevap | Yok | Anormal ekstansiyon | Anormal fleksiyon | Ağrıyla çeker | Ağrıyı lokalize ediyor | Emirlere uyuyor | |
| TOPLAM | | | | | | | |

| YAŞ | 0 | 2 | 3 | 5 | 6 | SKOR |
|------------|-----|-------|-------|-------|-----|-------------|
| | ≤44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | ≥70 | |

| KRONİK SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ* | 2 | 5 | 5 | SKOR |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------|---|------|
| | Elektif cerrahi sonrası | Acil cerrahi sonrası | Karaciğer :Biyopsi ile kanıtlanmış siroz Dokümanente portal hipertansiyon Portal hipertansiyona bağlı kanama Ensefalopati/koma öyküsü Kardiyak Solunum : <i>New York Heart Association</i> Evre 4 : Ciddi egzersiz kısıtlayan kronik restriktif / obstriktif / vasküler hastalık Ev işlerini yapamama veya merdiven çıkamama Kronik hipoksi veya hiperkapni Sekonder polisitemi Ciddi pulmoner hipertansiyon (>40 mmHg) Ventilatör bağımlılığı Renal : Kronik diyaliz programında olma İmmün yetmezlik: İmmünyüpresif tedavi Kemoterapi/radyoterapi İnfeksiyona yatkınlıkla seyreden hastalık | |

*Belirtilen sağlık durumlarından birden fazla olsa dahi en kötü skor için tek puan verilir

RİSK KATSAYISI

| CERRAHİ OLMAYAN HASTALAR | | | CERRAHİ HASTALAR | |
|---------------------------|------------------------------------|--------|-------------------------------------|------------|
| Solunum Yetmezliği | Astma/allerji | -2.108 | Çoklu travma | -1.684 |
| | KOAH | -0.367 | Kronik kardiyovasküler hastalık | -1.376 |
| | Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem | -0.251 | Periferik vasküler cerrahi | -1.315 |
| | Solunum Arresti | -0.168 | Kalp kapak cerrahisi | -1.261 |
| | Aspirasyon/zehirlenme | -0.142 | Kanser nedeniyle kraniyotomi | -1.245 |
| | Pulmoner emboli | -0.128 | Kanser nedeniyle böbrek cerrahisi | -1.204 |
| | İnfeksiyon | 0 | Renal transplantasyon | -1.042 |
| | Kanser | 0.891 | Kafa travması | -0.955 |
| Kardiyovasküler yetmezlik | Hipertansiyon | -1.798 | Kanser nedeniyle toraks cerrahisi | -0.802 |
| | Aritmi | -1.368 | Kanama nedeniyle kraniyotomi | -0.788 |
| | KKY | -0.424 | Laminektomi/spinal kanal cerrahisi | -0.699 |
| | Hemorajik şok/hipovolemi | 0.493 | Hemorajik şok | -0.682 |
| | KAH | -0.191 | GİS kanaması | -0.617 |
| | Sepsis | 0.113 | Kanser nedeniyle GİS cerrahisi | -0.248 |
| | Postkardiyak arrest | 0.393 | Cerrahi sonrası solunum yetmezliği | -0.140 |
| | Kardiyojenik şok | -0.259 | GİS perforasyonu veya obstrüksiyonu | 0.060 |
| | Aort diseksiyonu | 0.731 | Sepsis | 0.113 |
| | Travma | Çoklu | -1.228 | Postarrest |
| Kafa | | -0.517 | Diğer | |
| Nörolojik | Nöbet | -0.584 | Nörolojik | -1.150 |
| | Kanama | 0.723 | Kardiyovasküler | -0.797 |
| | İlaç zehirlenmesi | -3.353 | Solunumsal | -0.610 |
| | Diyabetik ketoasidoz | -1.507 | Gastrointestinal | -0.613 |
| | GİS kanaması | 0.334 | Metabolik/renal | -0.196 |
| Diğer | Nörolojik | -0.759 | | |
| | Kardiyovasküler | 0.470 | | |
| | Solunumsal | -0.890 | | |
| | Gastrointestinal | 0.501 | | |
| | Metabolik/renal | -0.885 | | |

EK.2. SOFA Skoru ¹¹³

SOFA SKORU

| | Bilirubin (mg/dl) | Kreatinin (mg/dl) | Trombosit (10 ³ /μL) | PaO ₂ /FiO ₂ (%) | Hemodinami | GKS |
|---|----------------------|---------------------------|--|---|---|-------|
| 0 | <1,2 | <1,2 | >150 ^{ooo} | >400 | Hipotansiyon yok | 15 |
| 1 | 1,2-1,9 | 1,2-1,9 | 101 ^{ooo} -150 ^{ooo} | ≤400 | OAB<70 mmHg | 13-14 |
| 2 | 2-5,9 | 2.0-3,4 | 51 ^{ooo} -100 ^{ooo} | ≤300 | Dop ≤5 veya herhangi bir doz Dbt | 10-12 |
| 3 | 6-11,9 | 3,5-4,9 veya UO<0,5L/d | 21 ^{ooo} -50 ^{ooo} | ≤200 ve MV | Dop 6-15 veya Epi ≤0,1 veya NorEpi ≤0,1 | 6-9 |
| 4 | ≥12 | >5 veya UO<0,2L/d | ≤20 ^{ooo} | ≤100 ve MV | Dop>15 veya Epi>0,1 veya NorEpi >0,1 Vsp'ler min 1st alınacak, doz mcg/kg/dk | 3-5 |

OAB:Ortalama arter basıncı; GKS:Glasgow Koma Skoru (Sedatize hastalarda, sedasyon altında olmayan bir hasta tahmini ile hesaplanır); Dop:Dopamin; Epi: Epinefrin; Norepi: Norepinefrin

EK.3. RIFLE Skoru ¹¹⁵

| RIFLE Skoru | Glomerüler Filtrasyon Hızı | İdrar Çıkışı |
|-----------------------------|---|--|
| Risk | Serum kreatinin düzeyinde 1.5 kat artış veya GFH'de %25 azalma | İdrar çıkışı <0.5 ml/kg/s 6 saat |
| Hasar | Serum kreatinin düzeyinde 2 kat artış veya GFH'de %50 azalma | İdrar çıkışı <0.5 ml/kg/s 12 saat |
| Yetmezlik | Serum kreatinin düzeyinde 3 kat artış, GFH'de %75 azalma veya serum kreatinin≥4 mg/dl | İdrar çıkışı <0.3 ml/kg/s 24 saat veya Anüri*12 saat |
| Kayıp | Kalıcı ABY: Böbrek fonksiyonlarında 4 haftadan uzun süreli kayıp | |
| Son Dönem Böbrek Yetmezliği | Son dönem böbrek yetersizliği (>3 ay) | |

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı; ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

7. KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, ve ark. 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;101:1644-55.
2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005;365:63-78.
3. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, ve ark. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy, 1990. 227-42 p.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-54.
5. Moss M, Martin GS. A global perspective on the epidemiology of sepsis. Intensive Care Med 2004;30:527-9.
6. Friedman G, Silva E, Vincent J. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med 1998;26:2078-86.
7. Rezende E, Silva JM, Jr., Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. Clinics 2008;63:457-64.

8. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165-72.
9. Nobre V, Sarasin FP, Pugin J. Prompt antibiotic administration and goal-directed hemodynamic support in patients with severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:586-91.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
11. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:R764-70.
12. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006;129:225-32.
13. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:943-9.
14. Yalcin AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *J Chemother* 1997;9:411-4.

15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985;202:685-93.
17. 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;29:1303-10.
18. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42.
19. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S64-74.
20. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28:108-21.
21. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.

22. Karakurt Z, Yarkin T, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin Ö, Soğukpınar Ö, et al. Implication of a Sepsis Protocol in a Respiratory Intensive Care Unit: A 12 Month Experience - Original Investigation. *Journal of Medical and Surgical Intensive Care Medicine* 2010;2:35-9.
23. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz? *ANKEM Derg* 2006; 20:40-40.
24. Doğanay M. Sepsis. Willke Topçu A, Söyletir G. Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobal Tıp Kitabevleri, 2002:621-636.
25. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:485-501.
26. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S3-9.
27. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
28. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
29. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol* 1998;10:349-50.
30. Shanley TP, Hallstrom C, Wong HR. Sepsis. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds): *Pediatric Critical Care* (3rd ed) Philadelphia: Mosby. 2006: 1474-93.
31. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-3.

32. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, ve ark. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.
33. Medzhitov R, Janeway C. *New Engl. J. Med* 2002 343(5), 338-344.
34. Tetta C, Fonsato V, Ronco C, Camussi G. Recent insights into the pathogenesis of severe sepsis. *Crit Care Resusc* 2005;7:32-9.
35. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem* 2004;50:1301-14.
36. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction. Eds: Fink MP, Abraham E, Vincent J-L, Kochanek PM. Fifth edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia. 2005: 1249-1258.
37. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
38. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, ve ark. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
39. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, ve ark. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.

40. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organism: evaluation for 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15:866.
41. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby;. 1999: volume one, section 2.
42. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York : Churchill Livingstone, 1995; 690-705.
43. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, ve ark. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1895-906.
44. Hamill RJ, Maki DG. Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin*. Vol.4, Amsterdam: Elsevier. 1986:55.
45. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1992;14:1213-28.
46. Rice TW, Wheeler AP. Clinical pearls severe sepsis. *Infect Med* 2003;20:184-93.
47. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991;338:732-6.
48. Voyce SJ, Becker RC. Adaptive and maladaptive cardiovascular responses in human sepsis. *Am Heart J* 1991;122:1441-8.

49. Alsous F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Noninvasive ventilation: experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med* 1999;25:458-63.
50. Archer LT. Pathologic manifestations of septic shock. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin*. Vol.4, Amsterdam: Elsevier; 1986:18.
51. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
52. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, ve ark. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-23.
53. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. *Med Clin North Am* 1994;78:511.
54. Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:39-52.
55. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. *Crit Care Med* 2001;29:2046-50.
56. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
57. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: Patogenez ve klinik özellikler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998;(24):188-93.

58. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright S, et al. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Acad EmergMed* 2003;10:435-6.
59. Baykal Y. MOYS da nötrofillerin rolü. Sepsiste yeni ufuklar.(ed:Erikçi S.). 2007;14-24.
60. Lynn W. Sepsis. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Edinburgh: Mosby, 2004:613-27. .
61. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-24.
62. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.
63. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17-29.
64. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
65. Braithwaite S. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000;28:586-8.
66. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:989-95.

67. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1814-8.
68. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S10-32.
69. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
70. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S466-94.
71. Vidaur L, Rodriguez A, Rello J. Antibiotic therapy for sepsis, severe sepsis, and septic shock: The "Tarragona" strategy. In Vincent JL (ed) *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine* 2004, Springer Verlag, Berlin, 2005 s: 229-241.
72. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
73. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996;128:190-5.
74. Plorde JJ, Tenover FC, Carlson LG. Specimen volume versus yield in the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol* 1985;22:292-5.

75. Tenney JH, Reller LB, Mirrett S, Wang WL, Weinstein MP. Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1982;15:558-61.
76. Öztürk R. Damar içi kateterlere bağlı infeksiyonlar ve korunma. Doğanay M, Ünal S (ed). *Hastane İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara* 2003 : 489-517.
77. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25.
78. Aygün G, Karaşahin K, Dikmen Y. Yoğun bakım ünitesinde periferik venöz kateterlerin infeksiyon yönünden değerlendirilmesi . *Flora Dergisi* 2004; 9:43-46.
79. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, ve ark. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
80. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin* 2006;22:1-15.
81. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;283:1038-45.
82. Mebazza A. Why would I want to measure cardiac output or stroke volume in shock?. 8th International Consensus Conference Paris, 2006.

83. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S451-4.
84. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
85. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, ve ark. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.
86. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, ve ark. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
87. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
88. Johan Groeneveld AB, Beishuizen A, Visser FC. Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Crit Care* 2002;6:102-5.
89. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979;28:1031-9.
90. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403-8.
91. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, ve ark. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.

92. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, ve ark. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
93. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009 Jun;32(6):1119-31.
94. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, ve ark. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
95. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120:915-22.
96. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003;124:26S-32S.
97. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993;104(1):230-5.
98. Stocker R, Neff T, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997;111:1008-17.

99. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9.
100. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
101. Schetz M. Vasopressors and the kidney. *Blood Purif* 2002;20:243-51.
102. Schrier RW. *Manual of nephrology*, Fifth Edition, USA:Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
103. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jimenez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 2006;10:R111.
104. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S562-70.
105. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
106. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993;153:2241-7.
107. Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:739-52.

108. Aube H, Milan C, Bletterry B. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med* 1992;93:283-8.
109. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med*. 1994;154:26-34.
110. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
111. Aygen B, Inan M, Doganay M, Kelestimur F. Adrenal functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:182-6.
112. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
113. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-8.
114. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.
115. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
116. Boussekey N, Cantrel J, Dorchin Debrabant L, Langlois J, Devos P, Meybeck A, ve ark. Epidemiology, prognosis, and evolution of

management of septic shock in a French intensive care unit: a five years survey. *Crit Care Res Pract* 2010;436427.

117. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, ve ark. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:77-84.
118. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-8.
119. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect* 2009;137:1333-41.
120. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL, ve ark. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3296-301.
121. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, Vais D, Lateef O, Akimov S, ve ark. Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther*.32:1285-93.
122. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 2008;23:455-60.

123. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, ve ark. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006;34:1025-32.
124. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, ve ark. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2707-13.
125. Thiel SW, Asghar MF, Micek ST, Reichley RM, Doherty JA, Kollef MH. Hospital-wide impact of a standardized order set for the management of bacteremic severe sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:819-24.
126. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, ve ark. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688-95.
127. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, ve ark. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-7.
128. Dilkhush D, Lannigan J, Pedroff T, Riddle A, Tittle M. Insulin infusion protocol for critical care units. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2260-4.
129. 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;31:2742-51.
130. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a

clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-35.

131. Gerlach H, Keh D. Recent progress in sepsis epidemiology--have we learned enough? *Crit Care* 2003;7:333-4.
132. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S495-512.
133. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
134. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995;274:968-74.
135. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12:R158.
136. Groeneveld AB. Risk factors for increased mortality from hospital-acquired versus community-acquired infections in febrile medical patients. *Am J Infect Control* 2009;37:35-42.

8. ÖZET

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE SEPTİK ŞOK İLE İZLENEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE ULUSLARARASI SEPSİS KILAVUZUNA UYUM

Bu çalışma ile amacımız; Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) septik şok ile izlenen hastaların epidemiyolojik verilerini ortaya koymak, *Surviving Sepsis Campaign* tarafından oluşturulmuş 2008 uluslararası sepsis kılavuzu doğrultusunda tanı ve tedavimizi değerlendirmek ve septik şokta başarıyı belirleyen faktörleri ortaya koymaktır.

Bu çalışmada 9 yataklı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları YBÜ'de toplam 60 hastada, 31'i YBÜ'de gelişmiş olan 70 septik şok atağı incelenmiştir. Hastaların sepsisin ilk günü akut fizyoloji ve sağlık değerlendirme skoru (APACHE II) 31 [25-37], *sequential organ failure assessment* (SOFA) skoru 14 [9-16], *glasgow koma skoru* (GKS) 9 [7-13] olarak saptanmıştır. Hastalar sıklıkla (%63) hastane içi servislerden kabul edilmiştir. Hastaların %40'ı kanserli hastalardır ve %35'i immüsupresiftir. Yoğun bakım mortalitesi %68, hastane mortalitesi %73'dür. En sık enfeksiyon odağı akciğer olup en sık izole edilen mikroorganizmalar Gram negatifler başta olmak üzere *A. baumannii*'dir. Septik şok dönemindeki hastalarda sıklıkla solunum ve nörolojik yetmezlik saptanmıştır.. Hastaların %73'ü etkin antimikrobiyal tedavi almıştır. İncelenen ataklar içerisinde,

6 saatlik sepsis demetine uyum oranımız %71, 24 saatlik sepsis demetine uyum oranımız %55'dür. Uyumumuzun en kötü olduğu basamaklar, santral venöz oksijen saturasyonu optimizasyonu, uygun zamanda antibiyotik başlanması ve/veya tedavi değişikliğinin yapılması, aktive ptotein c uygulaması ve uygun kan şekeri kontrolü basamakları'dır. Septik şok ile izlenen hastalarda, başarısızlığı belirleyen en önemli faktörler, nütropeni (p=0.04), invaziv MV (p=0.02), hedef ScvO₂ değerine ulaşım (p=0.01), sepsis günü SOFA skoruna göre böbrek hasarı (p=0.01) ve nörolojik hasar varlığı (p=0.00), kan dolaşım yolu enfeksiyonu varlığı (p=0.02) ve kronik böbrek yetmezliği/kronik böbrek hastalığı (p=0.04) varlığıdır.

İç Hastalıkları YBÜ'de sepsis ile izlenen hastaların çoğunluğu pulmoner kaynaklı sepsis olup, gram negatif mikroorganizmalar ön plandadır. Bu hastalarda sepsiste izlenen mevcut gelişmelere ve uygulanan protokollere rağmen mortalite halen yüksek olup, kılavuza uyum sınırlıdır.

Anahtar kelime: Sepsis kılavuzu, septik şok, mortalite

9. SUMMARY

THE EPIDEMIOLOGY OF THE PATIENTS FOLLOWED UP FOR SEPTIC SHOCK IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF INTERNAL MEDICINE AND CONFORMATION WITH SEPSIS GUIDELINES

This study aimed to present the data of the patients who were followed up in the intensive care unit (ICU) of the internal medicine department of Gazi University for septic shock, to evaluate the diagnosis and treatment based on international sepsis guidelines developed in 2008 by *Surviving Sepsis Campaign*, and to determine the factors affecting the success in the treatment of septic shock.

The study evaluated 70 septic shock attacks in 60 patients, 31 of whom developed the shock in the 9-bed ICU of the Internal Medicine department of Gazi University. On the first day of sepsis development, the acute physiology and chronic health evaluation score (APACHE II) of the patients was 31 [25-37]; *sequential organ failure assessment* (SOFA) score, 14 [9-16], and glasgow coma score (GKS) 9 [7-13]. Most of the patients (63%) were admitted from the in-patient units of the same hospital. Of the patients, 40% were cancer patients and 35% were immunosuppressed. The mortality rate of ICU is 68%, and the mortality rate of the hospital is 73%. The most common infection focus was the lungs, and the most commonly isolated organisms were gram negatives and *A. baumannii*. The most common symptoms of the patients in septic shock were

respiratory and neurological deficits. Of these patients, 73% were given effective antimicrobial treatment. Among the attacks evaluated, the rate of conformation to 6 hr sepsis was 71%, and the rate of conformation to 24 hr sepsis was 55%. Our conformation rate was the lowest in the steps of optimization of central venous oxygen saturation, timely outset of antibiotic treatment or timely changes in the treatment, active protein c application, and timely monitorization of blood sugar. The most important factors affecting the success rate in the treatment of sepsis shock were the presence of neutropenia ($p=0.04$), invasive MV ($p=0.02$), optimization of central venous oxygen saturation ($p=0.01$), renal damage sepsis based on SOFA score on the onset of sepsis ($p=0.01$), and neurological damage ($p=0.00$), infection in blood circulation ($p=0.02$), and chronic renal failure/chronic renal disease ($p=0.04$).

The epidemiology of most of the patients followed in ICU for sepsis shock is of pulmonary origin, and gram negative microorganisms have a major role. In such patients, despite current advances and protocols used, the mortality rate remains high and conformation with the guidelines is limited.

Key Words: Sepsis guidelines, septic shock, mortality

