

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kliniği
Şef: Prof.Dr.Murat ELEVLİ

**SEPSİSLİ ÇOCUKLARDA SERUM
İNTERSELÜLER ADHEZYON MOLEKÜLÜ
(ICAM-1) DÜZEYLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Uğur DEVECİ

İstanbul – 2001

KISALTMALAR

ICAM	: İntersellüler adhezyon molekülü
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
MODS	: Multiorgan disfonksiyonu sendromu
CARS	: Kompansatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu
MARS	: Miks antagonist yanıt sendromu
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekroz faktör
ELAM	: Endotelyal adherence molekül
NO	: Nitrik oksit
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
DIC	: Damar içi pıhtılaşma
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
VCAM-1	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
MADCAM-1	: Mukozal adresin
CRP	: Serum reaktif protein
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
PT	: Protrombin zamanı
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ARDS	: Adult respiratuvar distress sendromu
AGE	: Akut gastroenterit
İKK	: İntrakranial kanama
LPS	: Lipopolisakkarit
Ca	: Kalsiyum
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klorür

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi ve tezime değerli katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr.Murat Elevli'ye; tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesi sırasındaki sabırlı yardımlarından dolayı Uzm.Dr.Ayşe Ayaz'a, Uzm.Dr.SelimeAyaz'a tez verilerinin istatistiklerindeki katkılarından dolayı Sayın Uzm.Dr.Haldun Emiroğlu'na ve Dr.Ogün Sazova'ya teşekkür ederim.

Tüm asistanlık eğitimim boyunca değerli yardımlarını esirgemeyen başta Şef muavinimiz Uzm.Dr.Nil Selçuk'a, Uzm.Dr.Hafize Erkal'a ve kliniğimizin tüm uzman doktorlarına ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca dört yıl boyunca birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlara ve personele teşekkür ederim.

Bana sonsuz emekleri geçen anneme, babama ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Uğur Deveci

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEM	18
BULGULAR	20
TARTIŞMA	32
ÖZET	38
KAYNAKLAR	39

GİRİŞ

Günümüzde sepsis ve septik şok yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin en önde gelen sebebidir(1). Son yıllarda sepsis vakalarının insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir(2,3). İnsidans kesin bilinmemekle beraber, ABD’de her yıl 400.000 sepsis vakasına rastlandığı tahmin edilmektedir(4). Mortalite oranının ise %40-90 arasında değiştiği bildirilmektedir(5,6,7,8).

Geçen yıllar içinde sepsisin tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmasına karşın; hastane enfeksiyonlarının ve dirençli mikroorganizmaların artması, immun yetmezlik ve konjenital kalp hastalıklarında yaşam süresinin uzaması gibi sebeplerle önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir(9,10).

Sepsis tanısı erken konduğunda mortalite ve morbidite azalmaktadır. Tanıda öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri esastır. Laboratuvar tetkiklerinde gün geçtikçe yeni enfeksiyon belirleyicileri keşfedilmektedir(8,11).

İnflamasyonun erken evresinde önemli immunolojik parametrelerden biri olan interselüler adhezyon molekülleri (ICAM) dört grupta incelenmektedir(12). Bunlar; İntegrin (LFA 1, MAC 1, VCA₄), İmmunoglobulin ailesi (ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3) Selektin (E selektin, P selektin, L selektin) ve kadherinlerdir. Bu moleküller endotel hasarının iyi bir göstergesidir. İnflamasyon dışında akut romatizmal ateş, akciğer tüberkülozu, malign melanom ve travmada serum düzeyi yükselir(13,14,15). Bu moleküller; embriyogenezis, yara iyileşmesi, doku iskeletinin oluşması ve immun inflamatuvar yanıtın hemen her aşamasında önemli roller üstlenirler(16,17). Yapılan çalışmalarda interselüler adhezyon molekül düzeyi yüksek olanlarda sepsisin daha ağır seyrettiği ve prognozun daha kötü olduğu saptanmıştır(15,18,19).

Son yıllarda sepsis ve travmalı hastaların tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde intersellüler adhezyon molekülleri önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır(11,15,18).

Araştırmamızda sepsisli çocuk hastaların tanı ve prognozunun değerlendirilmesinde plazma ICAM-1 düzeyi ölçümünün kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmamızda çocukluk çağında sepsis ve septik şoklu hastalarda intersellüler adhezyon moleküllerinden ICAM-1 düzeyini belirlemeyi ve bu moleküllerin prognoza olan etkisi ile sepsis ve sepsisli şokta plazma düzeyler arasında anlamlı fark olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Çalışmadan elde edilecek verilerin septik hastaların daha sonraki tanı ve tedavilerinin yürütülmesinde yardımcı olabileceğini düşündük.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK

Sepsis enfeksiyonlara karşı sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir(19). Sepsis ve sekelleri yoğun bakım ünitelerinde en önemli ölüm sebeplerinden biridir(1,3). Ölüme yol açan enfeksiyöz nedenler arasında üçüncü sırada yer alır(3).

İNSİDANS:

Sepsisin insidansı 1930'lu yıllardan beri hızla artmaktadır(21). Bu hızlı artışın ve yüksek insidansın altında sitotoksik ve immunosupresif ilaçların kullanımında artma, intravasküler kateterler, toraks dreni, endotracheal tüp, prostetik aletler gibi invaziv aletlerin giderek daha uzun süre kullanılması, sepsise yatkınlık oluşturan hastalıklarda yaşam süresinin uzaması ve antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların artması gibi nedenler yatmaktadır(22,23).

Sepsisli hastaların gerçek insidansı bilinmemekle beraber kaynaklara göre değişiklik göstermektedir. Amerika'da yılda 400.000 sepsis, 200.000 septik şok vakası ve buna bağlı 100.000 ölüm olduğu düşünülmektedir(24). Amerika'da yapılan bir çalışmada sepsisin yaşamın ilk yılında 6/100.000, 1-4 yaş arası çocuklarda 0.6/100.000, 5-14 yaş arasında 0.2/100.000 oranında ölüme neden olduğu saptanmıştır(4). Değişik araştırmacılar tarafından hastaların %40'ında şok geliştiği ve septik şokta mortalite oranının %10-20 ile %90 arasında değiştiği bildirilmektedir(5,6,7,8).

EPİDEMİYOLOJİ

Sepsise bakteriler, viruslar, mantarlar, riketsialar hatta protozoalar neden olabilirler(5,24,25,26). Bunlar arasında gram-negatif bakteriler en sık nedendir(18,22). Gram negatif enfeksiyonlar için %30-80, gram-pozitif enfeksiyonlar için %6-24 gibi değişik oranlar bildirilmektedir. Eskiden gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlardan sorumlu ajanlar yalnız *Escherichia coli* ve *Salmonella*lar iken bugün bunlara *Klebsiella*, *Psödomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* gibi bakteriler de eklenmiştir(25). Son yıllarda özellikle intravasküler kateterlerin fazla kullanılmasına ve malign tümörlerin artmasına bağlı olarak gram-pozitif kokların septik şokta rolü giderek artmaktadır(27).

Sepsise neden olan mikroorganizmalar yaşa göre de değişiklik gösterir: Yenidoğan döneminde grup B streptokok ve *E.coli* sepsise en çok neden olurken, 3 ay-5 yaş arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* ve *Haemophilus influenza* tip b gibi kapsülsüz mikroorganizmalar en sık etkendir(4).

TERMİNOLOJİ

Sepsiste karşımıza çıkan bir sorun sepsisle ilgili klinik araştırmalar kapsamına alınma veya araştırma dışına bırakılmanın hangi ölçütlere göre yapılacağıdır. Yakın geçmişte sepsisi tanımlamada kullandığımız kavramları açıklığa kavuşturmak amacıyla birçok girişim yapılmıştır. Bu nedenle "American College of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" sepsisle ilgili terimlerin tanımlanması için bir uzlaşma konferansı düzenlediler. Bu konferanslar üzerinde fikir birliğine varılan sepsis ile ilgili tanımlar Tablo 1'de özetlenmiştir(3,27,28,29,30).

Tablo 1. Sepsiste ilgili tanımlar

SIRS

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması ile tanımlanır:

Vücut ısı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ aksiller,

Kalp tepe atımı $>90/\text{dakika}$

Solunum sayısı $>20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 >32 \text{ mmHg}$,

Lökosit sayısı $>12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ veya $>\%10$ olgunlaşmamış nötrofil (çomak).

Sepsis

Belirtileri SIRS ile aynı olmakla birlikte her zaman bir enfeksiyon kaynağının varlığı ile birlikte görülür.

Ciddi Sepsis:

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozuklukları, hipoperfüzyon veya hipotansiyon görülmesi. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğu laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut bir değişiklik ortaya çıkabilir, ancak bu belirtilerle sınırlı değildir.

Septik şok

Uygun ve yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu ile seyreden sepsis. Perfüzyon bozukluğu, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut bir değişiklik ortaya çıkabilir, ancak bu belirtilerle sınırlı değildir.

Hipotansiyon:

Sistolik kan basıncının 90 mmHg 'dan düşük olması veya diğer hipotansiyon nedenlerinin bulunmadığı durumda, başlangıç değerlerine oranla kan basıncında 40 mmHg 'dan fazla düşüş olması.

MODS:

Akut bir hastada organ işlevlerinde, homeostazın müdahale olmaksızın sürdürülememesine yol açan bozuklukların olması.

Sepsis tanısında her zaman bakteriyemi ya da enfeksiyon odağının varlığı gerekli değildir. Kan akımında mikroorganizma veya onun toksin ürünleri tespit edildiğinde septisemi terimi kullanılır. Son yıllarda septisemi terimide terk edilmiştir. Ancak patojen kan kültüründen veya diğer ortamlardan izole edildiğinde bu organizmanın neden olduğu sepsis terimi kullanılabilir (Örneğin: *Stafilocococ septisemisi*)(31).

Sepsis değişmiş organ perfüzyonu, belirgin hipoksemi, artmış plazma laktat düzeyi oligüri veya mental durum değişikliğiyle birlikte olduğunda sepsis sendromu tanısı konulabilmektedir.

Bakteri kan dolaşımına geçtiğinde konağın savunma mekanizmaları yabancı maddeleri yok etmek için aktive olurlar. Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapı-

sındaki endotoksini veya gram (+) bakterilerin ekzotoksinleri (Stafilokok enterotoksin B veya toksik şok sendromu toksin-1) ile başlayan enfeksiyonda mikrofajların uyarılması ve sitokinlerin açığa çıkması ile konakçıdaki direnç mekanizmaları enfeksiyonu kontrol altına alır. Böylece bakteriyemi sonlanır. Hastanın yaşı, kandaki bakteri sayısı, virülansı, konağın besinsel ve immünolojik durumu ve tedavi uygulamalarının zamanı ve niteliğine bağlı olarak derecesi değişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) oluşur(1,21,27,31).

SIRS terimi; sepsis sendromu, erken septik şoktan multiple organ yetmezliği ve ölümle sonlanabilen refrakter septik şoka kadar enfeksiyonun çeşitli evrelerini içine alır. SIRS enfeksiyöz etkenlerin yanı sıra, travma, iskemi ve yanık, hemorajik şok, immün kaynaklı organ zedelenmesi gibi nedenlerle de oluşabilir(21,26,30).

Septik şok sepsiste sistolik kan basıncının yaşa göre normal değerin 2 standard deviasyon (SD) altında olması veya periferik hipoperfüzyon (zayıf kapiller dolma zamanı) varlığında ortaya çıkar. Eğer şok yeterli sıvı replasmanı ve farmakolojik tedaviye kısmen cevap verirse erken septik şok olarak tanımlanır. Bu dönem septik şokun hiperdinamik veya sıcak fazı olarak adlandırılır. Şok yeterli tedaviye rağmen 1 saatten uzun sürerse ve vazopressör tedavi desteği gerektirirse refrakter şoktan bahsedilir. Bu dönem septik şokun soğuk fazı olarak adlandırılır.

Bozulmuş organ perfüzyonu ile birlikte dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), adult respiratuvar distress sendromu (ARDS), akut böbrek, karaciğer veya nörolojik disfonksiyon gibi bozuklukların herhangi biri varsa multiple organ disfonksiyonu sendromu (MODS) olarak adlandırılır(1,2,5,31).

1997 yılında yukarıdaki tanımlara; kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu (CARS) ve miks antagonist yanıt sendromu (MARS) eklenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Sepsis tanımlarına ilave edilen sendromlar

CARS:

Monositlerin TNF- α ya da IL 6 gibi antiinflamatuvar sitokin salınımı azalmasıdır.

MARS:

Sistemik inflamatuvar cevap sendromlu hastada kompensatuvar anti-inflamatuvar reaksiyonun birlikte olmasıdır.

PATOGENEZ

Bakteriler, mantarlar, virüsler, riketsialar veya protozoalar ile olan enfeksiyon sepsisi çok sayıda mediatörün salınmasına neden olur(5,21,26,27,31,32). Olayı başlatan faktörler; gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit yapısında endotoksin, gram pozitif bakterilerde peptidoglikanlar ve teikoik asit gibi hücre duvarı komponentleri, mantarlarda ise zimojen benzer yapılardır(2,31). Ayrıca stafilokokal enterotoksin B, toksik şok sendromu toksin 1 ve pseudomonas ekzotoksin A gibi ekzotoksinlerde tetik çekici faktörler olabilir(21,25,26,27).

Sepsisin patofizyolojisindeki çalışmalar önceleri gram negatif hücre duvarından salınan endotoksin ya da lipopolisakkaritlerin inflamatuvar yollardaki etkisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde inflamatuvar hücrelerin sepsisteki temel rolü üzerinde çalışmalar artmış ve yalnız lipopolisakkarit değil aynı zamanda enterotoksin, toksik şok sendromu toksin-1, gram pozitif bakteriler veya hücre duvar ürünleri, viral veya mantar komponentlerinin de sitokin salınımını uyardığı saptanmıştır(25).

İnsan organizması yukarda sayılan (makrofajlar endotel hücreleri ve diğer hücrelerden) etkenlerden herhangi biri ile karşı karşıya geldiğinde (tümör nekrozis faktör) TNF ve IL-1, IL-6, IL-8, trombosit aktive edici faktör salgılır(33). Bu mediatörler arashidonik asitten lökotrienler, tromboksan A₂ ve özellikle prostaglandin E₂ (PGE₂) ve prostaglandin I₂ (PGI₂) olmak üzere prostaglandin oluşumunu sağlarlar.

Bu ajanlar vasküler endoteli etkileyerek permeabilite artmasına yol açar. Sepsiste endotelyal uyarmayı primer olarak IL-1 yapar(25). Endotelin uyarılması ile inflamatuvar süreçte katılan sekonder faktörler sentez edilir. Bunlar endotelyal adherence molecule (ELAM), nitrik oksit (NO), doku plazminojen aktivatör, IL-1, prostasiklin, granulosit monosit koloni stimule edici faktör (GM-CSF)'dür(21,27).

İnflamatuvar yanıtın önemli komponenti olan lökositlerin diğer lökositler ve vasküler endotel ile etkileşmesi intersellüler adhezyon molekülü (ICAM) olarak adlandırılan spesifik hücre reseptörleri ve integrinler (CD₁₁ ve CD₁₈) tarafından oluşturulmaktadır(21,27). Son zamanlarda lökositlerin diğer lökositler ve vasküler endotel ile etkileşebilmesinin inflamatuvar yanıtın en önemli komponenti olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Lökosit endotel etkileşmesi vasküler endotel boyunca lökositlerin hızlı alınmasına, L selektin, P selektin, E selektin gibi selektin ailesinin üyeleriyle birleşmesi yu-

varlanmaya (rolling) neden olur. Bu birleşme fazından sonra lökosit integrinlerinden; LFA-1, MAC-1, VLA-4 ve lökositlerden ve endotel hücrelerinde bulunan immunoglobulin süpergen ailesinden (ICAM 1-ICAM 2 ve VCAM 1) ICAM-1 salgınır(12,34,35,36). Bu selüler adhezyon molekülleri inflamasyon alanına beyaz kan hücrelerinin migrasyonunu sağlar(34).

Sitokinler direkt olarak nötrofilleri de aktive eder. Nötrofiller; degranulasyon sırasında; serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerin salınımı ile, endotele yapışma sırasında vazodilatasyona, agregasyon sırasında mikroemboli oluşumuyla hasara neden olurlar.

Kompleman sistemi ise lipopolisakkarit ile alternatif yoldan hücre duvarı komponentleri ve antikorlarla klasik yoldan aktive olmaktadır. Oluşan anaflatoksinler vasküler bozukluk ve nötrofil aktivasyonuna yol açar(21,25).

Koagülasyon sistemi ise hücre duvarı komponentleri ile faktör XII'ün uyarılmasıyla aktive olur. Aktive faktör XII, intrinsik yolu faktör XI aktivasyonu ile uyarırken, ekstresek yolu aktive edecek doku faktörü oluşturmak için endotel hücresi ve makrofajları uyarır. Sonuçta koagülasyon faktörleri harcanarak yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu (DIC) gelişir. Tümör nekroz faktör (TNF) ve İnterlökin 1 (IL-1) endotel yüzeyinde prokoagulan aktiviteyi artırır. Trombosit aktive edici faktör (PAF) trombositlerin agregasyonunu sağlar(21,25). Ekstresek koagülasyonun aktive olduğu septik şoklu hastalarda trombin jenerasyonu, aktivasyonu ve fibrin formasyonu oluşur(21).

Sepsisin patogeneğinde ayrıca pitüiter glanddan salınan β endorfin, bradikinin kinin-kallikrain sistemi, endotelin, serbest oksijen radikalleri, trombin, fibrin, myokardial depresan madde ve sıcak şok proteinleri rol oynar.

Sepsis ve septik şokun patofizyolojisiinde oluşan olaylar oldukça karmaşıktır. Mediatorlerin çoğu bir diğerinin ortaya çıkmasını stimüle eder. Belirli bir etki spesifik bir mediatöre ait değildir(21).

Sonuçta mikrobiyal ürünler ve proinflamatuvar mediatorlerin karşılıklı etkileşimi sonucu bir çok biyokimyasal ve immunolojik mekanizma bakteriyel invazyonu kontrol etmek ve fizyolojik hasarı düzeltmek için aktive olur. Eğer bu fizyolojik yanıt konak toleransından fazla olursa bozukluk ilerler ve MODS ve ölümle sonlanabilir.

TANI

Uzlaşma konferansında tanımlanmış olan sepsisin kantitatif ölçütleri geçerliliğini hala korumaktadır(4,25,31).

Çocuklarda sepsis tanısı zordur. Sepsis tanısı için ana belirti ateş olup bazı mediatörlerin salınımı (IL 1, IL 6, TNF, PGE₂ ve IF α) sonucu oluşur. Birçok hastada hafif ya da belirgin vücut ısı artışı vardır. Buna karşın hipotermi seyrek olup çoğu zaman termoregülasyonu tam olarak çalışmayan yenidoğan çocuklar ve yaşlı hastalarda karşımıza çıkar(27,32).

Sepsisin erken döneminde solunum kaslarının aşırı çalışması ile hiperventilasyona ve bunun sonucunda respiratuar alkaloz gibi solunum sistemi ile ilgili belirtilerde ortaya çıkabilir.

Sepsisin kardiyak ve dolaşımla ilgili belirtileri değişken olabilir. Erken dönemde genellikle periferik damar direncinde bir azalma ve kalp debisinde ve hızında artış vardır. Hastada hipotansiyon ve kapiller dolma süresinde artma olur. Sepsisin geç döneminde ise kalp debisi azalabilir ve damar daralması nedeniyle tansiyon yükselebilir. Sepsisin geç döneminde hipotansiyon devam edebilir(32).

Sepsiste oryantasyon bozukluğu, letarji, ajitasyon veya duyarlılık azalması gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları bulunabilir(4,25,26,27,32).

Organ yetmezliğiyle ilgili bulgular çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir; böbrekler etkilendiğinde azotemi veya oligüri, karaciğer etkilendiğinde serum bilirubin düzeyleri ve karaciğer enzimlerinde yükselme ve pıhtılaşma sisteminin aktifleşmesi durumunda yaygın damar içi pıhtılaşması, (DIC) görülür(3,4,21,32).

Sepsisten şüpheleniliyorsa; kan, idrar ve beyin omurilik sıvı kültürleri alınmalıdır. Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), fibrinojen, C reaktif protein (CRP), arteriyel kan gazları ve akciğer grafisi alınmalıdır(25,26,27).

Sepsisin laboratuar bulguları arasında: pozitif kan kültürü (varlığı her zaman gerekli değildir), trombositopeni, PT ve PTT uzaması, fibrinojen düzeyinin azalması, anemi, metabolik asidoz ve nötrofillerin sayı ve morfolojisinde değişiklik sayılabilir(26).

TEDAVİ

Sepsisli hastanın tedavisinde bugünkü strateji aşırı inflamatuvar cevabı düzenleyecek ve bunun istenmeyen yan etkilerini en aza indirecek ajanlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. İlk girişim tanıyı doğrulamak ve hızla geri dönebilecek faktörleri düzeltmek, ikinci olarak altta yatan nedene yönelik spesifik tedaviye başlamak şeklinde olmalıdır(31).

İlk olarak hava yolu açıklığı ve yeterli ventilasyonun sağlanması (yeterli oksijenasyon), volüm ve sıvı dengesinin sağlanması, kan basıncı düşüklüğü devam ederse vazoaaktif ajanlarla dolaşımın desteklenmesidir(21).

Sepsisin spesifik tedavisi etyolojik ajana yöneliktir yani antimikrobiyal tedavidir. Kültürler alındıktan sonra başlanmalıdır. Ampirik antibiyoterapi; yaşa, en sık rastlanan patojene, iyi toleransa ve bakterisidal aktiviteye göre başlanmalıdır. Erken safhada yüksek dozda ve parenteral tedavi verilmelidir(4,24,31).

Sepsisin patogenezinin daha iyi anlaşılması ile birlikte immün sistemin salgıladığı hem proinflamatuvar hem de antienflamatuvar etkileri olan sitokinlere karşı endojen sitokin antagonistleri kullanarak sitokin cevabını düzenleyecek yardımcı tedaviler geliştirilmiştir. Antiendotoksin ve antimediatör tedaviler SIRS'ın 4 evreye bölünmesi ile basitleştirilebilir.

1) İndüksiyon evresini hedefleyen tedaviler

- 1- Lipid A biyosentez inhibitörleri
- 2- Antiendotoksin antikorları ve aşı stratejileri
- 3-- Lipopolisakkarit bağlayan protein ve bakterisidal permeabilite artırıcı protein
- 4- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)
- 5- LPS antagonistleri
- 6- LPS signal transduction inhibitör

2) Sitokin sentez ve sekresyon evresine yönelik tedaviler

- 1- Translasyon öncesi bloke ediciler: Pentoksifilin ve Amrinone
- 2- Translasyon blokajı: Kortikosteroidler

- 3) Sitokin zincirini bloke eden stratejiler
 - 1- TNF antagonizmi
 - 2- IL-1 antagonizmi
- 4) Sekonder mediatör ve son ürünlere yönelik tedaviler.
 - 1- Platelet aktive edici faktör (PAF)
 - 2- Nitrik oksit (NO)
 - 3- Serbest oksijen radikalleri
 - 4- Araşidonik asit metabolitleri(11)

Bu ajanların etkili olması için girişim erken başlatılmalıdır. Öncelikle oksijen sağlanması (Hava yolu açıklığının ve yeterli ventilasyonun sağlanması), intravasküler volümün düzeltilmesi, vazoaaktif ajanlarla dolaşımın desteklenmesi, enfeksiyonun eradike edilmesi (Antibiyotik ve/veya cerrahi drenaj) ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi gereklidir(21). Konakçının inflamatuvar cevabının tümüyle ortadan kaldırılması kötü sonuçlar doğurabilir(31).

ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Adhezyon molekülleri hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunabilen ya da bazı uyarılar ile hücre yüzeyinde beliren, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan moleküllerdir.

Adhezyon moleküllerinin organizmada embriyogenezis, morfogenezis, hematopoez, lenfosit trafiği ve yerleşmesi, immun sistemin fonksiyonları, enflamasyon ve hemostaz gibi bir çok fizyolojik sürecin gerçekleşmesinde kritik görevlere sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra kanser dahil iskemi-reperfüzyon zedelenmesi, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, astım, glomerülonefritler, akut ve kronik hepatitler, vaskülitler, romatoid artrit gibi patolojik olaylarda da rol oynadığı gösterilmiştir(37,38,39,40,41,42).

Konakçıyı bakteriler, viruslar ve tümör hücreleri gibi yabancı saldırgan hücrelerden koruyabilmek için lökositlerin damar dışına çıkıp interstisyel dokuyu geçerek hedef hücreye yapışması ve sitotoksik etki ile hedef hücreyi parçalaması gerekir. Burada immün yanıtın ortaya çıkması ve inflamasyon oluşması adhezyon molekülleri aracılığıyla olur(13). İnflamatuvar olaylarda adhezyon moleküllerinin yeri konjenital olarak

adhezyon molekül eksikliği olan hastaların incelenmesi ile daha iyi anlaşılmıştır. Örneğin integrin grubu adhezyon moleküllerinin β_2 ünitesi eksik olan kişilerde lökositlerin endotele yapışamadığı, dolayısıyla inflamasyon bölgesinde birikemediği görülmüştür. Periferik kanda lökosit yükselmesine rağmen lökositler damar dışına çıkamadıkları için inflamasyon bölgesinde toplanamamakta ve inflamatuvar cevap oluşamamakta bu da hastalığın seyri esnasında tekrarlayan ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır(33).

Adhezyon molekülleri sürekli aktif olarak eksprese edilebildikleri gibi hücre yüzeyinde inaktif durumda olup hücre dışı (sitokinler gibi) veya hücre içi uyarımlarla aktif faza geçerek reseptöre bağlanabilirler(38,43,44). Adhezyon molekülleri hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşmesi sırasında hem hücre içinden dışarıya hem de dışarıdan hücre içine uyarı iletimini sağlarlar. Bu anlamda sinyal iletim yolu ağının önemli molekülleri olarak da işlev görürler. Adhezyon moleküllerinin ekstrasellüler matriksdeki reseptörüne bağlanmasından sonra aktarılan sinyaller hücre içinde birçok süreci harekete geçirip hücrenin hücre siklusunda ilerlemesini, farklılaşma ve büyümesini sağlar. Bu etkileşimin sağlanamaması hücrenin apoptozise (programlı hücre ölümüne) gitmesine neden olur(38,44). Son yıllarda yapılan çalışmalarda adhezyon moleküllerinin çözünür izoformlarının dolaşımında ve diğer vücut sıvılarında (idrar, beyin-omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı gibi) bulunduğu belirlenmiştir. Çözünür formlar akut veya kronik enfeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, böbrek ve karaciğer allograftlarında, bazı kanserlerde dolaşımında ve diğer vücut sıvılarında artmış olarak bulunmuştur. Özellikle sepsiste ve septik şokta normale göre 9-20 kat artma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bazı hastalıkların aktif fazını izlemede önemli olabilecekleri ileri sürülmüştür(39,45,46,47). İnflamasyonda rol oynayan adhezyon molekülleri integrin, immunglobulin ailesi, selektin ve kadherinler olmak üzere dört gruptur.

Tablo 3’de lökosit endotel ilişkisinde görev alan adhezyon molekülleri görülmektedir.

SELEKTİNLER

Selektin ailesi Endotel (E), Trombosit (P) ve lökosit (L) selektini olmak üzere üç üyeden oluşur(49). E selektin (CD62E) ve P selektin (CD62P) endotel hücreleri tarafından eksprese edilirken, L selektin (CD62L) sadece lökositlerden eksprese olur.

Selektin ailesinin geni 1.kromozomun (q21-24) uzun kolu üzerindedir. Selektin ailesinin üyeleri ortak yapısal özelliklere sahiptirler. Hepsinde ortak lektine benzer NH₂ terminal ucu bulunur ve bunu epidermal growth faktör homologu olan ve kompleman bağlayıcı proteinlerde bulunan moleküllere benzer çok sayıda tekrarlayan moleküller takip eder(49).

Selektin doku hasarı bölgesinde lökositlerin biraraya toplanmasında görev alırlar. ICAM-1, VCAM-1, lökosit integrinleri ve diğer hücre adhezyon molekülleri ile; lökosit, trombosit, endotel hücreleri gibi hücrelerin adeziv etkileşimlerini düzenlemek için uyum içerisinde hareket ederler. İn vitro ve in vivo yapılan deneysel çalışmalar selektinlerin inflamasyon olayında lökositlerin damar endoteline sıkı bağlanması ve ekstrasvaze olmadan önce meydana gelen damar duvarında yuvarlanma (rolling) olayında önemli olduklarını göstermiştir(49,50). Selektinler aynı olay içerisinde görev almalarına rağmen dağılımları aktivasyonları ve ekspresyonları temelde birbirinden farklıdır.

İMMUNOGLOBULİN SÜPERGEN AİLESİ

Bu grup moleküller hücre dışına yerleşmiş santral disülfid bağlarıyla bağlanmış 90-100 aminoasitten oluşmuş bir veya birden fazla immunoglobuline benzer molekülden ibarettir. Hücre-hücre adhezyonunda rol alırlar. İnflamatuvar yanıtta hücre migrasyonu ve aktivasyonunu yönlendirmek üzere hücre yüzeyi ekspresyonlarında belirgin artış olur. Immunoglobulin süpergen ailesi ,antijen taşıyan (C1 tipi), kompleman bağlayan veya hücrel adhezyonu sağlayan (C2-tipi) hücre yüzey proteinleridir. Immunoglobulin süpergen ailesine ait adhezyon moleküllerinin, immunoglobulin benzeri bir ekstrasellüler kısmı, transmembran kısmı ve intrasitoplazmik kısmı vardır. CD₂ (LFA-2), CD₂₂ (BL-CAM), CD₅₈ (LFA 3) gibi immün sistemin antijeni tanımasıyla ilişkili molekül ve N-CAM (CD₅₆-nöral hücre adhezyon molekülü) immunoglobulin süper ailesinin C₂ tipi üyeleridir. Bunun dışında endotelde eksprese edilen ICAM-1 (CD₅₄-intersellüler adhezyon molekülü-2), VCAM-1 (CD₁₁₀-vasküler hücre adhezyon molekülü), PECAM-1 (CD₃₁-platelet hücre adhezyon molekülü) ve MADCAM-1 (mukozal adressin) de bu aileye üye adhezyon molekülüdür(37,43,49,51).

ICAM-1

İntersellüler adhezyon molekülü-I (ICAM-1, CD₅₄) 90-Kd ağırlığında immunglobulin süpergen ailesinin bir üyesi olup lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen I (LFA-I, CD_{11a}/CD₁₈) için major adhezyon reseptörlerinden biridir(16,52). LFA-I sadece lökositler üzerinde bulunmasına rağmen, ICAM-1 lenfosit, doku makrofajları, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde IL 1, IFN- γ ve TNF gibi sitokinler tarafından stimülasyonu takiben belirir(17). Fonksiyonel olarak ICAM-1/LFA-I adhezyon basamağı doku inflamasyonunun ilk basamağı olan lökositlerin endotele adhezyonunda ve immün yanıtın oluşması esnasında immünokompetan hücrelerin etkileşiminde rol oynar. Bugüne kadar ICAM-1 otoimmün tiroidit, cildin T-hücre uyarımlı hipersensitivite reaksiyonlarında ve karaciğer allograft rejeksiyonunda hastaların dokularında lokalize edilmişlerdir. Son yıllarda ICAM-1'in ayrıca serebral endotel hücreleri üzerinde ve sitokinle uyarılmış serebral endotel hücreleri üzerinde eksprese oldukları gösterilmiştir(53). Bunun dışında ICAM-1 aktive glial hücreler ve beyin kökenli tümör hücrelerinde de eksprese olurlar; bu da bize inflamatuvar durumlarda lökosit LFA-1'in kan bariyerini geçtikten sonra beyin içinde ICAM-1'lerle birleştiğini gösterir(53). Sitokinler (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) ICAM salınımına neden olurlar. ICAM-1 akut inflamatuvar cevapta önemli rol oynar(18).

Austgulen ve arkadaşları ICAM-1 düzeyinin term ve preterm bebeklerde farklı olmadığını saptamışlardır(32).

Dolaşımda çözünabilir ICAM-1 formu (sICAM-1) normal insanların serumlarında ölçülebilir ve sistemik inflamasyon ve malign hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarda artmış sICAM-1 düzeyi bulunur.

KADHERİNLER

Kalsiyuma bağlı adhezyon molekülleri olarak bilinen kadherinler komşu hücreler arasındaki bağlantıyı sağlamakla görevlidirler. Kadherin dimerler halinde komşu hücreleri temasta tutmak için fermuar şeklinde tertiplenir. Bağlantı bölgeleri boyunca aktin flamanları bir hücreden diğerine uzanır. Kadherinler erişkin epitelyal hücrelerinde bulunan E-kadherin, erişkin kas ve sinir dokusunda bulunan N-kadherin ve değişik do-

kularda bulunan gelişim sürecinde geçici olarak bulunan ancak esas olarak erişkin epitel hücrelerinde bulunan P kadherin olarak üç alt gruba ayrılırlar(12).

Tablo 3 : Lökosit-endotel etkileşimindeki adhezyon molekülleri

Adı	Lokalizasyon	Ligand	Fonksiyonu
İntegrinler			
LFA-1 (CD11a/cd18)	Bütün lökositler	ICAM 1,2	Hücre-hücre ilişkisi, lökosit adhezyon ve migrasyonu
Mac-1 (CD11b/CD18)	Nötrofil, monosit, doğal öldürücü hücreler	ICAM-1	Hücre-hücre ilişkisi lökosit adhezyon ve migrasyonu
CD11c/CD18	Nötrofil, monosit, doğal öldürücü hücreler	?	Nötrofil adhezyonu
VLA-4	Lenfosit, bazofil, eozinofil	VCAM-1	Lökosit adhezyon ve migrasyonu
İmmünglobulin Süpergen Ailesi			
ICAM-1	Lenfosit, endotel hücreleri diğer hücre tipleri	LFA-1, Mac-1	Lökosit sıkı adhezyonu
ICAM-2	Endotel ve diğer hücre tipleri	LFA-1	Lökosit sıkı adhezyonu
ICAM-3	Lenfosit, nötrofil	LFA-1	Hücre hücre etkileşimi
Selektinler			
E-selektin	Endotel hücreleri	SLeX	Lökosit rollingi (yuvarlanma)
P-selektin	Endotel hücreleri	SLeX	Lökosit rollingi
L-selektin	Lenfosit, nötrofil	SLeX	Lökosit yuvarlanması ve lenfosit homing

SEPSİSTE İNTERSELLÜR ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Sepsisin erken tanısı için güvenilir bir laboratuvar testi yoktur(13). Kan kültürlerinde üreme olmayan klinik olarak sepsis tanı alan hastalarda erken tanısı için daha güvenli bir indekse ihtiyaç vardır.

İntersellüler adhezyon molekülleri inflamasyonun erken evresinde önemli immünolojik parametrelerden biridir(14). Bu moleküller endotel hasarının iyi bir gös-

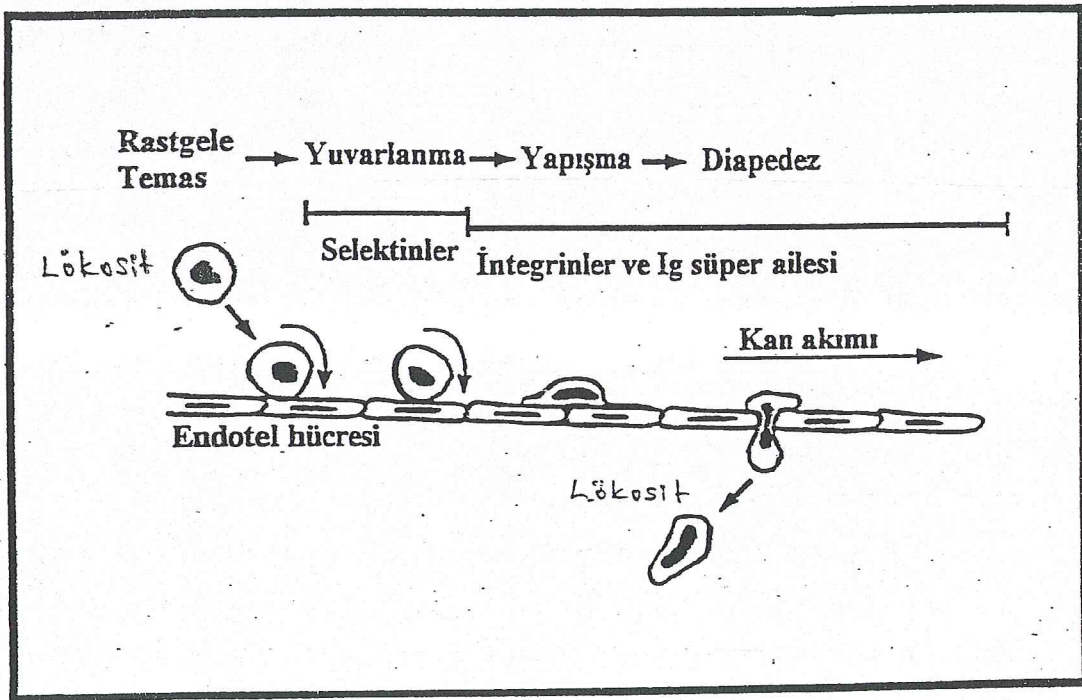
tergesidir(54). İnflamasyon dışında akut romatizmal ateş, akciğer tüberkülozu, malign melanom ve travmada serum düzeyi yükselir(55,56,57,58).

Son yıllarda sepsis ve travmalı hastaların prognozunun değerlendirilmesinde önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca sepsisli hastalarda daha anlamlı ve spesifik olduğu saptanmıştır(15). İntersellüler adhezyon moleküllerinin sepsisin tanısı ve prognoza etkisi son yapılan çalışmalar arasında en çok ele alınan konudur. Ayrıca yenidoğan sepsisinin tanısında sensitivitesi yüksek olup daha spesifik bir tanı aracı olabileceği gösterilmiştir(13). Kritik hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi sonunda yaşayanlara göre yaşamayanlarda daha yüksek değerler saptanmıştır(18,45,54).

Sepsiste endotel etkileşimi inflamatuvar yanıtta önemlidir. Lökosit endotel etkileşmesi vasküler endotel boyunca lökositlerin hızlı akımına, L selektin, P selektin, E selektin gibi selektin ailesinin üyeleriyle birleşmesi yuvarlanmaya (rolling) neden olur. Bu birleşme fazından sonra lökosit integrinlerinden: LFA-1, MAC 1 ve A₄ ve lökositlerde ve endotel hücrelerinde bulunan immunglobulin süpergen ailesinden (ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1) ICAM-1 salınır(12,34,35,36). Bu sellüler adhezyon molekülleri inflamasyon alanına beyaz hücrelerin migrasyonunu sağlar(34) (Şekil I).

Son zamanlarda lökositlerin diğer lökositler ve vasküler endotel ile etkileşebilmesinin inflamatuvar yanıtın en önemli komponenti olduğu açığa çıkarılmıştır. Bu etkileşme intersellüler adhezyon molekülü olarak adlandırılan (CAMS) spesifik hücre reseptörleriyle oluşturulmaktadır(10,36,59).

İnflamatuvar yanıtın en önemli komponenti olan lökositlerin diğer lökositler ve vasküler endotel ile etkileşmesi intersellüler adhezyon molekülü (ICAM) olarak adlandırılan spesifik hücre reseptörleri ve integrinler tarafından oluşturulmaktadır(27).



Şekil 1

- 1- Klinik olarak enfeksiyon bulgularının saptanması
- 2- Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ aksiller), hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$ aksiller)
- 3- Taşikardi, kalp tepe atımı; süt çocuklarında $>160/\text{dakika}$
 büyük çocuklarda $>120/\text{dakika}$
- 4- Taşıpne, solunum sayısı; süt çocuklarında $>40/\text{dakika}$
 büyük çocuklarda $>20/\text{dakika}$
- 5- Lökosit sayısı $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$ veya $>\%10$ olgunlaşmamış nötrofil
- 6- Hipotansiyon, sistolik kan basıncı $<90\text{ mmHg}$ veya başlangıç değerlerine oranla kan basıncında $>40\text{ mmHg}'\text{lİK}$ düşme
- 7- Yetersiz organ perfüzyonuna bağlı fonksiyon bozukluğu belirtilerinden en az biri: Akut mental değişiklikler, hipoksemi, oligüri (1 ml/kg/saat altında idrar akımı), DIC.
- 8- C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği ($>6\text{ mgr/dlt}$)
- 9- Başvurudan en az bir hafta öncesine kadar herhangi bir nedenle kan veya kan ürünü transfüzyonu yapılmamış olması.

Sağlam çocuk muayenesi için polikliniğimize başvuran ve bu sırada herhangi bir sağlık sorunu olmadığı belirlenmiş, yaklaşık olarak hasta grubuyla yaş ve cinsiyetleri benzer olan 20 çocuk kontrol grubu olarak ele alındı.

Hastalar şok varlığı ve hayatta kalıp kalmamalarına göre iki kategoride değerlendirildi.

Acil tedavi yaklaşımları uygulandıktan ve vital fonksiyonları stabilize edildikten sonra hasta yakınlarından ayrıntılı anamnez alındı, tam fizik muayene yapıldı ve vital bulgular değerlendirildi.

Hastaların tümüne ilk başvuru sırasında tam kan sayımı, periferik yayma, rutin kan biyokimyası, PT, APTT, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP bakıldı. Ayrıca hemokültür, lomber ponksiyon yapılan hastaların BOS kültürü, gerekli görüldüğünde, idrar, dışkı, kateter kültürleri alındı. Biyokimya tetkikleri; biyokimya ve klinik biyokimya laboratuvarında otoanalyserda, kültürler bakteriyoloji laboratuvarında Bactec yöntemiyle gerçekleştirildi.

Kan örnekleri venöz yoldan alındıktan sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüje edildi. Serumlar çalışılincaya kadar deep-freeze -20°C'de saklandı. Çalışmadan önce yavaşça çözünerek oda ısısına getirildi.

Serum ICAM düzeyleri ELİZA yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada (Cell-Free T cell diagnostics, USA) kiti kullanıldı ve normal range 183-583 ng/mlt ortalama değer 304 ng/mlt idi.

İstatistiksel yöntem

Her iki grupta yer alan olguların her bir parametrelerinin ortalama değerleri alındı ve standart sapmaları hesaplandı.

Verilerin analizi IBM ile uyumlu bir bilgisayarda Microsoft Excel programında yapıldı. İstatistiksel incelemede ortalamaların karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı.

BULGULAR

Sepsis-septik şok tanısı konularak acil servise yatırılan 80 hastanın yaş aralığı 1-14 yıl arasında değişmekte olup, median değer 2.5 yıl bulunmuştur (Tablo I). Hastaların 40'ı erkek (%50) ve 40'ı kız (%50)'dir (Tablo II). Şikayetlerin ortaya çıkmasından sonra hastanemize başvurana kadar geçen süre 12 saat ile 7 gün arasında değişmektedir (Median değer 2 gün). Hastaların ailesinden alınan anamneze göre 70'inin (%87.5) daha önce başka bir sağlık kuruluşuna başvurduğu ve şikayetleri düzelmeyince kliniğimize getirildiği anlaşılmıştır. Başvuru şikayetleri arasında ateş 76 (%95) hasta ile ilk sırada yer almaktaydı. Bunu sıklık sırasına göre, huzursuzluk, dispne, öksürük, morarma, dalgınlık ve inleme izliyordu (Tablo III). Hastaların 12'sinde (%15) başvuru sırasında şokun klinik bulguları vardı. Fizik muayenede 76 (%95) hasta ateş (ortalama 38.5°C), 38 (%47.5) hastada hipotansiyon ve periferik dolaşım bozukluğu mevcut idi (Tablo IV).

Hastaların başvuru sırasında 12'sinde (%15) akut gastroenterit, 39'unda (%48.75) bronkopnömoni, 10'unda (%12.5) lobar pnömoni, beşinde ampiyem (%6.25), üçünde (%3.75) menenjit, dördünde (%5) meningokoksemi ve altısında kızamık sonrası pnömoni (%7.5) mevcut idi (Tablo V).

Tablo I : Olguların Cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı

Yaş Ortalaması	Hasta (Ort±2 SD)	Kontrol (Ort±2 SD)	p
Erkek	2.4±2.66	3.09±1.37	>0.05
Kız	2.6±2.96	2.44±1.44	>0.05
Toplam	2.5±2.8	2.8±1.399	>0.05

Tablo II : Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	Erkek		Kız		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hasta	40	(50)	40	(50)	80	(100)
Kontrol	11	(55)	9	(45)	20	(100)

Tablo III : Sepsisli olguların kliniğe başvuru şikayetlerine göre dağılımı

Başvuru Şikayetleri	Hasta sayısı (n)	%
Ateş	76	95
Huzursuzluk	72	90
Nefer darlığı	71	88.75
Öksürük	69	86.25
Morarma	61	76.25
Dalgınlık	58	72.5
İnleme	57	71.25
Halsizlik	48	60
Kusma	34	42.5
Ağızdan köpük gelmesi	31	38.75
İshal	10	12.5
Döküntü	9	11.25
Vücutta şişlik	4	5
Havale geçirme	4	5

Tablo IV : Olguların fizik muayene bulgularının sıklık sırasına göre dağılımı

Fizik Muayene Bulguları	Hasta sayısı (n)	%
Ateş	76	95
Akciğerde ral	74	92.5
Dispne	73	91.5
Siyanoz	67	83.75
Taşikardi	57	83.75
Hepatomegali	40	50
Periferik dolaşım bozukluğu (hipotansiyon)	38	47.5
Mental değişiklik	26	32.5
Dehidratasyon	22	27.5
Asidotik solunum	20	25
Kalpte üfürüm	11	13.75
Hiperaktif barsak sesleri	9	11.25
Moniliiazis	8	10
Meningeal irritasyon bulguları	7	8.75
Peteşi	5	6.25
Splenomegali	4	5
Ödem	4	5
Boğazda hiperemi	2	2.5

Tablo V : Sepsisli hastaların enfeksiyon kaynaklarına göre dağılımı

Enfeksiyon Kaynağı	Hasta sayısı (n)	%
Bronkopnömoni	39	48.75
Akut gastroenterit	12	15
Lober pnömoni	10	12.5
Kızamık sonrası pnömoni	6	7.5
Ampiyem	5	6.25
Meningokoksemi	4	5
Menenjit	3	3.75
Üst solunum yolu enfeksiyonu	1	1.25

Hastaların geliş sırasında saptanan rutin laboratuvar bulguları tablo VI'da özetlenmiştir. Hastaların 60'ında (%75) lökosit sayısı $12.000/\text{mm}^3$ üzerinde 2'sinde (%2.5) $4000/\text{mm}^3$ altındaydı. Hastaların 47'sinde (%58.75) periferik kan yaymasında çomak/nötrofil oranı 0.2'nin üzerinde bulundu.

Tablo VI : Sepsisli olgularda ölçülen parametrelerin ortalaması

Ölçülen Parametre	Ort $\pm$ 2SD
Hemoglobin (g/dlt)	9.94 $\pm$ 2.73
Hematokrit (%)	30.24 $\pm$ 7.84
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	20975 $\pm$ 1177
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	326087 $\pm$ 21529
Sedimentasyon (mm/saat)	50.25 $\pm$ 33.89
Çomak/Nötrofil	0.44 $\pm$ 0.39
PT (sn)	17.75 $\pm$ 7.5
APTT (sn)	42.19 $\pm$ 15.2
CRP (gr/dlt)	70.8 $\pm$ 37.1
ALT (U/L)	69.25 $\pm$ 153
AST (U/L)	117.8 $\pm$ 363
BUN (mgr/dlt)	17.57 $\pm$ 15.6
Kreatinin (mgr/dlt)	0.68 $\pm$ 0.41
Total protein (gr/dlt)	5.95 $\pm$ 0.69
Albumin (g-dlt)	3.71 $\pm$ 0.66
Na (mgE/L)	137.5 $\pm$ 6.1
K (mgE/L)	4.45 $\pm$ 0.82
Cl (mgE/L)	100.45 $\pm$ 6.68
Ca (mgE/L)	8.64 $\pm$ 0.76
Total bilirubin	1.18 $\pm$ 1.79
Direk bilirubin	0.73 $\pm$ 1.48

Hastaların 33'ünde (%41.25) hematokrit %30'un altında, 36'sında (%45) hemoglobin 10 gr/dlt altında bulundu. Anemiye bağlı kardiyopulmoner yetersizliği olan 20 (%25) hastaya eritrosit süspansiyonu verildi. Toplam 8 hastada (%10) trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altında bulundu. APTT'si uzun olan hastalara taze donmuş plazma verildi. PT'si uzun olanlara K vitamini yapıldı.

Hastaların ikisinde ağır hipokalsemi (total kalsiyum düzeyi 6 mg/dlt altında hipoalbuminemi olmaksızın), 10 hastada (%12.5) hipoglisemi (kan şekeri <40 mgr/dlt) saptandı. Hastaların ikisinde (%2.5) serum sodyum değeri 130 mEq/L altında ve ikisinde (%2.5) 150 mEq/L üzerindeydi. Hastaların üçünde (%3.75) hiperpotasemi ($K > 6$ mEq/L) belirlendi.

Olguların sekizinde (%10) serum kreatinin değeri 11 mgr/dlt üzerinde iken, 13 hastada (%16.25) transaminaz yüksekliği saptandı. Total bilirubin değeri 11 hastada (%13.75) 1.5 mgr/dlt üzerinde bulundu. Lomber ponksiyon uygulanan hastalardan üçünde pürülan menenjit ve birinde tüberküloz menenjit tanısı konuldu.

Tüm hastaların akciğer grafisi çekildi: 37 hastada (%46.25) bronkopnömoni, 10 tanesinde (%12.5) lobar pnömoni, beşinde (%6.25) ampiyem ve altısında (%7.5) kızamık sonrası pnömoni saptandı.

Serebral ultrasonografi 10 hastaya (%12.5) uygulandı, dördünde (%5) intrakranial kanama olduğu saptandı. Hastaların ikisinde bilgisayarlı beyin tomografi-siyle (BBT) intrakranial kanama varlığı doğrulandı. Diğer iki hasta tomografi çekilemeden eksitus oldu.

Hastaların kliniğimize yatışları sırasında dördünde (%5) konvülsiyon, 12'sinde (%15) multiorgan (MODS) yetersizliği, 15'inde (%19) adult respiratuar distress sendromu (ARDS), dördünde (%5) kafa içi kanama (IKK) ve dördünde (%5) yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) saptandı (Tablo VII).

Tablo VII : Sepsisli olguların komplikasyonlarına göre dağılımı

Klinik Bulgular	Hasta sayısı (n)	%
Konvülsiyon	4	5
MODS	12	15
ARDS	15	19
İKK	4	5
DIC	4	5

Hastaların 23'ünde (%28.75) hemokültürde üreme oldu; 14 hastada stafilokokkus aureus (%17.5), üçünde gram negatif basil (%3.75), altısında streptokokkus pneumoni (%7.5) üredi. Olguların 16'sı (%69.5) eksitus oldu.

Lomber ponksiyon yapıp pürülan menenjit saptanan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) bir tanesinde (%2.5) üreme oldu.

Bu hastanın hem beyin omurilik sıvısında hem de kan kültüründe Streptokokkus pneumonia üredi.

Toplam 12 hastada (%15) şok tablosu vardı. Şok mevcut olan hasta grubunda mortalite oranı %83 (10 hasta) bulunurken, tüm grupta %27.5 bulundu.

Klinik olarak meningokoksemi düşünülen dört hastanın ikisinde (%50) menenjit saptandı. Bu hastaların birinde (%25) BOS lateks aglütinasyon testi pozitif bulundu. Hastaların birinde (%25) DIC gelişti.

DIC mevcut olan yedi hastaya taze donmuş plazma verildi.

ARDS gelişen 16 hastaya mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. 4 hasta yoğun bakıma gönderildi. Bunlardan 2'si eksitus oldu. Yoğun bakıma gönderilmesi planlanan 12 hastadan 8'i eksitus oldu.

Tablo VIII'de çalışma grubunun özellikleri gösterilmiştir

Tablo VIII. Sepsisli olguların çeşitli özellikleri ile serum ICAM düzeyleri ve prognozları

S.No	Adı	Yaş	Cins (E/K)	Tanı	Şok	ICAM	Sonuç
1	YKU	7 y	K	Ampiyem	-	1021	Şifa
2	ÖB	4 y	E	Lober Pnömoni	-	577	Şifa
3	ZS	1 yaş	K	Sepsis BP	-	687	Şifa
4	ST	1 yaş	K	Bronkopnömoni	+	1039	Eksitus
5	SA	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	731	Şifa
6	SA	2 yaş	K	Bronkopnömoni	-	794	Şifa
7	YG	2.5 yaş	E	L.Pnömoni	-	870	Şifa
8	NT	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	733	Şifa
9	AG	1 yaş	E	TBC menenjit	+	786	Şifa
10	GT	6 yaş	K	L.Pnömoni	-	877	Şifa
11	SS	1 ya	E	Kızamık Pnömoni.	-	759	Şifa
12	FA	12 yaş	E	Epiglotit	-	625	Şifa
13	DA	6 yaş	K	L.pnömoni	-	722	Şifa
14	NG	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	843	Şifa
15	BK	4 yaş	E	L.pnömoni	-	967	Şifa
16	SA	8 yaş	K	L.pnömoni	-	823	Şifa
17	GG	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	751	Şifa
18	SS	1 yaş	K	Kızamık Pnömoni	-	498	Şifa
19	MG	4 yaş	K	AGE	-	586	Şifa
20	GV	1 yaş	K	Bronkopnömoni	+	740	Eksitus
21	ZL	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	968	Şifa
22	UT	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	731	Şifa
23	HS	12 yaş	K	Bronkopnömoni	-	802	Şifa
24	YA	1 yaş	E	AGE	-	627	Şifa
25	EÇ	1.5 y	E	Bronkopnömoni	-	773	Şifa
26	YB	3 yaş	E	Kızamık-pnömoni	-	995	Şifa
27	MK	2 yaş	E	Meningoksemi	+	1030	Şifa
28	KB	3 yaş	K	Kızamık+Pnömoni	-	813	Şifa
29	EÇ	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	850	Şifa
30	NL	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	765	Şifa
31	MM	2 yaş	E	Bronkopnömoni	-	761	Eksitus
32	KD	1 yaş	E	İktiyozis+Bron.	-	861	Eksitus
33	RA	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	732	Eksitus
34	BD	1.5 yaş	E	Bronkopnömoni	-	716	Eksitus
35	HG	2 yaş	E	Bronkopnömoni	+	728	Şifa
36	YN	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	720	Şifa
37	BC	1.5 yaş	K	Menenjit	-	736	Şifa
38	Yİ	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	1070	Eksitus
39	LT	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	721	Şifa
40	CK	10 yaş	E	Meningokoksemi	+	670	Şifa

Tablo VIII. (devam)

S.No	Adı	Yaş	Cins (E/K)	Tamı	Şok	ICAM	Sonuç
41	BT	10 yaş	E	Meningokoksemi	+	668	Şifa
42	YÖ	1 yaş	K	Kızamık+pnömoni	-	826	Şifa
43	TK	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	769	Şifa
44	HÖ	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	773	Şifa
45	TM	1 yaş	E	AGE	-	1940	Eksitus
46	YY	1 yaş	E	AGE	-	792	Şifa
47	BB	1 yaş	E	PEM+AGE	-	450	Şifa
48	HM	12 yaş	K	Bronkopnömoni	-	730	Şifa
49	KG	2.5 yaş	K	Menenjit	-	1990	Eksitus
50	KD	6 yaş	E	L.pnömoni	-	980	Şifa
51	TKZ	1 yaş	K	AGE	-	828	Şifa
52	ÖE	1 yaş	K	Bronkopnömoni	+	856	Eksitus
53	KK	1 yaş	K	AGE	-	715	Şifa
54	DD	1 yaş	K	AGE	-	759	Şifa
55	ŞK	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	758	Şifa
56	CG	1.5 yaş	K	Bronkopnömoni	-	879	Şifa
57	İB	4 yaş	E	Meningokoksemi	+	714	Eksitus
58	KD	1 yaş	E	L.pnömoni	-	740	Şifa
59	VK	1 yaş	E	Ampiyem	-	861	Eksitus
60	BK	1 yaş	E	Ampiyem	-	1087	Eksitus
61	YE	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	775	Şifa
62	MC	4 yaş	E	Bronkopnömoni	-	977	Şifa
63	SA	1 yaş	K	Ampiyem	-	708	Şifa
64	BD	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	527	Şifa
65	CT	3 yaş	E	AGE	-	1095	Eksitus
66	TÖ	2.5 yaş	K	L.pnömoni	+	775	Şifa
67	Sİ	1.5 yaş	K	Bronkopnömoni	-	794	Şifa
68	UÖ	3 yaş	E	Kızamık+Bron	-	864	Şifa
69	FB	3 yaş	K	Ampiyem	-	873	Şifa
70	BA	1 yaş	K	Meningokoksemi	-	868	Eksitus
71	AA	3 yaş	K	AGE	-	956	Eksitus
72	HT	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	827	Eksitus
73	YD	1 yaş	E	Bronkopnömoni	-	978	Eksitus
74	Dİ	1 yaş	K	AGE	+	730	Şifa
75	FD	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	873	Eksitus
76	EV	1 yaş	E	Bronkopnömoni	+	751	Şifa
77	KK	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	946	Eksitus
78	NÖ	1 yaş	K	Bronkopnömoni	-	865	Eksitus
79	RA	8 yaş	K	L.pnömoni	+	740	Şifa
80	AV	2 yaş	E	AGE	-	720	Eksitus

Sepsisli olguların ortalama serum ICAM düzeyi: Ortalama: 828.25 ± 223.85

(ng/mlt) idi.

Herhangi bir sağlık sorunu olmayan 20 kontrol vakasının yaş ortalaması 2.8 olup yaş dağılımı 1-13 yaş arasında değişti ve 9'u kız (%45) 11'i erkek (%55) olarak belirlendi (Tablo IX).

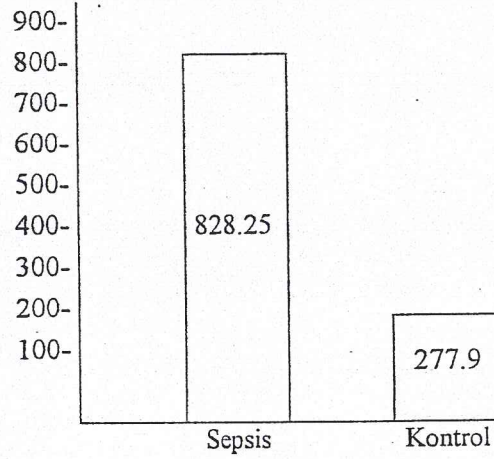
Kontrol grubuna ilişkin zellikler Tablo IX'da özetlenmiştir.

Tablo IX : Kontrol grubundaki olguların yaş, cinsiyet ve ICAM düzeyleri

	Yaş (Yıl)	Cins (E/K)	ICAM (ng/mlt)
1	2 yaş	K	291
2	1 yaş	E	270
3	2 yaş	E	285
4	2 yaş	K	262
5	5 yaş	E	401
6	4 yaş	K	372
7	4 yaş	E	283
8	4 yaş	E	326
9	2 yaş	E	321
10	3 yaş	K	292
11	3 yaş	K	285
12	4 yaş	E	283
13	5 yaş	K	207
14	4 yaş	E	221
15	4 yaş	E	292
16	3 yaş	E	288
17	1 yaş	E	229
18	1 yaş	K	208
19	1 yaş	K	218
20	1 yaş	K	224

Sağlıklı kontrol grubunda serum ICAM düzeyleri ortalama: 277.9 ± 51.98 (ng/mlt) idi.

Tüm hasta grubunda serum ICAM düzeyi ortalaması 828.25 ± 223.85 ng/mlt, kontrol grubunun serum ICAM düzeyi ortalaması 277.9 ± 51.98 ng/mlt bulundu (Şekil I).



Şekil I : Araştırma ve kontrol grubuna ait olguların serum ICAM düzeyleri ortalaması

Hasta ve kontrol gruplarında serum ICAM düzeyleri istatistiksel karşılaştırması Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X : Hasta ve kontrol gruplarında serum ICAM düzeylerinin karşılaştırılması

Olgular serum	Sepsis (n=80) X $\pm$ 2SD	Kontrol (n=20) X $\pm$ 2SD	p
Serum ICAM düzeyi (ngr/mlt)	828.25 $\pm$ 223.85	277.9 $\pm$ 51.98	<0.001

Hasta ve kontrol gruplarının serum ICAM düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$).

Tablo XI'de hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır.

Tablo XI : Hasta ve kontrol grubundaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Sepsis (n=80) Ort±2SD	Kontrol (n=20) X±2SD	p
Hemoglobin (g/dlt)	9.94±2.73	12.59±1.2	<0.001
Hematokrit (%)	30.24±7.84	36.9±3.29	<0.001
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	20975±1177	7670±1670	<0.05
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	326087±21259	304900±4757	>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	50.25±33.89	6.1±3.86	<0.001
PT (sn)	17.75±7.5	11.79±0.54	<0.001
APTT (sn)	42.19±15.2	29.3±2.29	<0.001
ALT (U/L)	69.25±153	15.3±3.9	<0.01
AST (U/L)	117.8±363	29.15±8.2	<0.05
BUN (mgr/dlt)	17.57±15.6	11.05±2.7	<0.005
Kreatinin (mgr/dlt)	0.68±0.41	0.57±0.12	<0.03
Total protein (gr/dlt)	5.95±0.69	7.03±0.49	<0.001
Albumin (g-dlt)	3.71±0.66	4.59±0.32	<0.001
Na (mgE/L)	137.5±6.1	140.4±2.37	<0.05
K (mgE/L)	4.45±0.82	4.3±0.5	<0.01
Cl (mgE/L)	100.45±6.68	103.7±2.9	<0.03
Ca (mgE/L)	8.64±0.76	9.53±0.62	<0.001
Total bilirubin	1.18±1.79	0.75±0.3	<0.03
Direk bilirubin	0.73±1.48	0.32±0.16	<0.03

Bazı hematolojik parametreler ve serum ICAM düzeyleri septik şok varlığı/yokluğu ve yaşayanlar/ölenler olmak üzere iki alt gruba ayrılarak istatistiksel olarak kıyaslandı (Tablo XII).

Tablo XII : Septik şokun varlığı ve prognoza göre bazı hematolojik parametreler ve serum ICAM düzeyleri

	Şok var n=12 X±2SD	Şok yok n=68 X±2SD	p	Yaşayan n=58 X±2SD	Ölen n=22 X±2SD	p
Hb	9.06±2.38	10.1±2.77	>0.05	10.4±2.68	8.36±2.4	<0.01
Hct	27.5±6.75	30.72±7.96	>0.05	31.8±7.65	26±6.89	<0.1
Lökosit	20.4±6.83	21.07±12.48	>0.05	21.2±12.	20.8±11.04	<0.5
Trombosit	257.75±239	349.3±216	>0.05	358.8±234.3	271.4±166	<0.1
PT	17.91±4.6	17.72±7.94	>0.05	16.74±4.78	20.3±11.8	<0.05
APTT	46.08±13.02	41.6±15.7	>0.05	41.47±12.05	44.8±21.7	<0.05
ICAM	855±126.9	824.8±236.9	>0.05	784.3±131.8	943.8±349.8	<0.001

Yaşayan ve ölen gruplar karşılaştırıldığında Hb ($p<0.01$), PT ($p<0.05$) ve ICAM ($p<0.01$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer bulgularda anlamlı fark saptanmadı.

Şokun mevcut olduğu ve olmadığı gruplar karşılaştırıldığında parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında lökosit ($p<0.05$), hematokrit ($p<0.001$), hemoglobin ($p<0.001$), PT ($p<0.001$), APTT ($p<0.001$), eritrosit sedimentasyon hızı ($p<0.001$), BUN ($p<0.05$), total protein ($p<0.001$), albumin ($p<0.001$), sodyum ($p<0.05$), potasyum ($p<0.01$) ve kalsiyum ($p<0.001$) değerleri arasında anlamlı fark saptandı.

Hasta grubunda hemoglobin, hematokrit, total protein, albumin, kalsiyum ve sodyum düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Hasta grubunda eritrosit sedimentasyon hızı, PT, APTT, BUN potasyum değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Tablo XI).

TARTIŞMA

Tedavi yöntemlerindeki yeni gelişmelere karşın, sepsis mortalite ve morbiditenin önde gelen nedeni olmayı sürdürmekte, erken tanı ve tedaviyi sağlayacak göstergelerin belirlenmesi konusu önemini korumaktadır(60).

Sepsiste akut organ disfonksiyonu özellikle vasküler endotel hasarı sonucunda oluşur(5,61,62). Vasküler hasar sepsisin erken döneminde gelişebilir ve humoral faz soluble mediatörlerin (endotoksin, sitotoksin, lipoksijenaz ve siklooksijenaz metabolitleri vb) salımıyla karakterizedir(5,61,62,63). Bunu takiben vasküler endotel hücrelerinden ve polimorf nüveli nötrofillerden salınan selektin ve integrin adhezyon molekülleri endotel yüzeyinde aktive efektör hücre toplanmasına (rolling) neden olur(64). Bu patofizyolojik süreç organ disfonksiyonuna yol açar.

ICAM aktive nötrofillerle endotel hücre adhezyonunu sağlar(65,66). Çalışmamızda ICAM-1'in sepsisin erken tanısı ve prognozundaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çocuklarda sepsis insidansı bimodel bir dağılım gösterir, ilk pik neonatal döneme (ilk bir ay), ikinci pik ise yaşamın ikinci yılı civarına rastlar. Her iki periyodda çocuğun immün sisteminin gelişmesinde önemli aşamalardır(67). Çalışmamızda sepsisli olgularımızda yaş ortalamasını 2.5 yıl olarak bulduk; bu sonuç süt çocuğunda sepsis riskinin daha yüksek olduğunu bildiren literatür verileriyle uyumludur(67).

Amerika Birleşik Devletlerinde süt çocukluğu döneminde sepsis nedeniyle ölüm oranı 6/100.000 ve 5-14 yaş arasında ise 0.2/100.000 olarak bildirilmektedir(4).

Sepsiste cinsiyet predominansı hakkında kesin bir veri yoktur. Çalışmamızda 80 sepsisli olgunun 40'ı (%50) erkekti. Knauss ve arkadaşları da sepsiste erkek ve kız oranını eşit bulmuşlardır(67).

Hastaların kliniğimize müracaat nedenleri sıklık sırasına göre, ateş, huzursuzluk ve nefes darlığıydı. Bu bulgular Olgun Tunçbilek ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluydu(68). Stephen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada en sık bulgunun ateş olduğu saptanmıştır(4).

Sepsisin klinik belirtileri arasında ateş, taşikardi, taşipne, mental durum değişiklikleri ve siyanoz en sık görülenlerdir(50).

Çalışmamızda olguların %95'inde ateş, %83.75'inde taşikardi, %83.75'inde siyanoz ve %32.5'inde mental durum değişiklikleri saptandı. Knaus ve arkadaşları(69) sepsiste en sık bulgunun taşikardi, mental durum değişikliği ve ateş olduğunu bildirmişlerdir. Bizim bulgularımız bu çalışmayla benzerlik göstermekteydi.

Sepsisli hastalarımızın enfeksiyon odakları sıklık sırasına göre: Bronkopnömoni, akut gastroenterit, lobar pnömoni, kızamık sonrası pnömoni ve ampiyemdi. Gelişmekte olan ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonları, ishal, kızamık, menenjit ve kızamık sonu bronkopnömoniler sık görülen ölüm nedenlerindendir. Ülkemizde de bu hastalıklar sepsise ve ölüme yolaçan hastalıklardandır(70).

Çocukluk yaş grubunda en sık saptanan mikroorganizmalar, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes ve Staphylococcus aureus'tur(67). Bizim çalışmamızda hastaların 23'ünde (%28.75) hemokültürde üreme oldu. Hemokültürde üreyen etkenler 14'ünde Staphylococcus aureus (%17.5), 3'ünde gram negatif basil (%3.79), 6'sında Streptococcus pneumonia üredi. Bamberger ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hastaların yarısında etyolojik ajan saptayamamışlardı. Hemokültürde üreme olan hastalarda en yaygın olarak Staphylococcus aureus tespit etmişlerdi(71). Bizim çalışmamız bu çalışmayla kısmen uygunluk gösteriyordu.

Kan kültürlerinde üreme olmamasının nedeninin hastalara kliniğimize başvurmadan evvel ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmış olmasına bağlı olduğunu düşündük. Michael ve arkadaşları sepsisli hastaların %71.4'ünde kan kültürü pozitif saptamışlardı. Çalışma grubundaki hastalar hemokültür alınmadan evvel antibiyotik kullanmamışlardı(72). Sesler ve arkadaşları sepsisli hastaların %28'inde kan kültürü negatif saptamışlardı(18).

Sepsisli hasta grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin ve hematokrit değerleri daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Bunun başlıca nedeni sepsis sırasında kemik iliği supresyonu sonucu kırmızı hücre yapımının azalması olabilir(73).

Serum total protein ve albumin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu durum sepsiste katabolik süreç ve kapillerlerden interstisyuma albumin geçişinden kaynaklanır(4,27).

Serum kalsiyum düzeyi sepsisli hastalarda azalır(4). Bizim çalışmamızda da serum kalsiyum düzeyi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$).

Serum sodyum düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.05$). Kliniğimize başvuran hastaların 70'i (%87.5) daha önce başka bir sağlık kuruluşuna başvurmuştu. Serum sodyum düzeyindeki düşüklük ilk başvurdıkları yerde hastalara yaş grubuna ve ihtiyacına uygun olmayan intravenöz sıvı tedavileri başlanmış olmasına bağlandı.

Sepsiste lökosit sayısı artar(4,27,25,26,73). Bizim çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). ESR enfeksiyon sırasında artar ve tedaviye yanıtın izlenmesinde değerli bir göstergedir(73). Bu klasik bilgi bizim çalışmamızda da uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sepsisli hastalarda böbrek disfonksiyonu sonucu azotemi gelişebilir(25,26,27,73). Bizim çalışmamızda da serum BUN değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı ($p<0.05$).

Serum potasyum (K) düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu ($p<0.01$). Sepsiste potasyum yüksekliği azalmış renal perfüzyona ve renal disfonksiyona bağlıdır(4,73).

Hemoglobin düzeyi ölen grupta yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ($p<0.001$). Sepsiste kırmızı hücre yapımı azalır ve

uzamış enfeksiyöz süreçte bu daha belirgin hale gelir(73). Bizim bulgularımız bu bilgiyle uyumluydu.

Protrombin zamanı ölen grupta yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve uzamış bulundu ($p<0.05$). Karaciğer fonksiyonları ağır sepsiste ileri derecede bozulur ve karaciğer yetersizliği gelişebilir. Karaciğer yetersizliği multiorgan yetersizliğinin bir komponentidir(4,16,25,26).

Sepsisli hastalarımızda komplikasyonların sıklık sırasına göre; adult respiratuar distress sendromu, multiorgan disfonksiyonu sendromu, konvülsiyon, damar içi pıhtılaşma ve intrakranial kanama olduğu saptandı. Stephen ve arkadaşları yaptığı çalışmada sepsisin komplikasyonlarının; multiorgan disfonksiyonu ve damar içi pıhtılaşma olduğunu belirtmişlerdir(4).

Ayaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsisin komplikasyonlarının; multiorgan disfonksiyon sendromu, damar içi pıhtılaşma ve intrakranial kanama olduğu saptanmıştır(8).

Saez ve arkadaşları sepsisin komplikasyonlarının damar içi pıhtılaşma, adult respiratuar distress sendromu, multiorgan disfonksiyonu ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonu olduğunu saptamışlardır(1).

Bizim bulgularımız yukarıdaki çalışmalarla uyum gösteriyordu.

Son yıllarda sepsisin erken tanısı için değişik işaretleyiciler konusunda araştırmalar yapılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

Curtis ve arkadaşlarının septik şoklu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada intersellüler adhezyon molekülünü (ICAM) sağlıklı gruba oranla belirgin miktarda yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada yaşamayan hastalarda yaşayanlara oranla ICAM düzeyi belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.001$)(18).

Kuster ve arkadaşları neonatal sepsisli prematüre infantlarda ICAM düzeyini yüksek saptamışlardır(13).

Yalçın Taşan ve arkadaşları yenidoğanda sepsis tanısı ve prognozunu tayininde ICAM düzeyini anlamı olarak yüksek değerlerde saptamışlardır(74).

Hugh ve arkadaşlarının sistemik inflamatuvar cevap sendromlu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada serum ICAM düzeyleri anlamlı olarak yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu araştırmacılar ICAM-1 düzeyinin E selektin kadar organ yetmezliğinin

erken bir belirteci olmadığını buna karşın organ yetmezliğiyle korele olarak yüksek konsantrasyonda olduğunu saptamışlardır(11).

Kayal ve arkadaşları sepsisli hastalarda ICAM-1 düzeylerinin multiorgan yetersizliği gelişmesiyle bağlantı gösterdiğini ve yüksek derecede spesifik ve sensitif olduğunu saptamışlardır(34).

Whalen ve arkadaşları sepsisli multiorgan yetmezliği olan hastalarda plazma ICAM-1 düzeyinin arttığını saptamışlardır(72).

Endo ve arkadaşları sepsisli multiorgan yetersizliği olan ve ICAM-1 düzeyi yüksek olan hastalarda prognoz daha kötü olduğunu ve iyileşme sırasında soluble adhezyon molekül düzeyinin hızlıca düştüğünü bildirmişlerdir(75).

Egerer ve arkadaşları sepsisli hastalarda ICAM-1'nin sepsisin spesifik olmayan bir indikatörü olduğunu göstermişlerdir(76).

Araştırmamızda sepsisli olgularda ICAM-1 düzeyini ortalama 828.25 ± 223.85 (ng/mlt), sağlıklı kontrol grubunda ortalama: 277.9 ± 51.98 (ng/mlt) olarak saptadık.

Buna göre sepsisli hastalarda ICAM-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu ($p < 0.001$). Bizim bulgularımız yukarıdaki çalışmalarla uyum göstermektedir(34,73,74,76).

Son yapılan araştırmalarda sepsisli hastalarda ICAM-1 düzeyinin prognoza etkisi önem kazanmıştır.

Curtis ve arkadaşları sepsisle beraber septik şokta olan hastalarda yaşamayanlarda yaşayanlara oranla ICAM-1 düzeyini belirgin olarak yüksek saptamışlardır.

Hugh ve arkadaşları da ICAM düzeyinin organ yetmezliğiyle bağlantı gösterdiğini belirtmişlerdir(43).

Araştırmamızda eksitus olan sepsisli olgularda serum ICAM-1 düzeyi ortalamasını 943 ± 349.8 (ng/mlt) olarak, yaşayan grupta ise 784.3 ± 131.8 (ng/mlt) olarak saptadık. Buna göre sepsisli ölen hastalarda ölmeyenlere göre ICAM-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksek saptandı.

Yapılan deneysel çalışmalarda Anti-ICAM-1 tedavisinin farelerde resistant septik şokta hepatik iskemi (reperfüzyon) hasarını azalttığı görülmüştür(72).

Sepsiste akut organ hasarı vasküler endotel hasarı sonucu gelişir. Sepsisli hastalarda ICAM-1 endotel aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Multi organ yetmezliği olan sepsisli hastaların serumunda yüksek düzeyde saptanırlar.

Son yıllarda enfeksiyon ve sepsisin erken dönemde tanınip tedavi edilmesinde artmış ICAM-1 düzeylerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca septik şokta mortalite ve morbiditenin saptanmasında yeni bir gösterge olarak kullanılabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Çalışmamızda sepsisin tanısında ve prognozunun tayininde ICAM-1'in bir belirteç olabileceğini saptadık. Mortalitenin ve morbiditenin tespitinde ve önlenmesinde erken bir haberci olabileceğini doğruladık.

ÖZET

Sepsisin tanı ve tedavisinde yıllar içinde önemli gelişmeler sağlanmasına karşın önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

Sepsisin tanısı erken konduğunda mortalite ve morbidite azalmaktadır. Tanıda öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri esastır. Laboratuvar tetkiklerinde gün geçtikçe yeni enfeksiyon belirleyicileri keşfedilmektedir.

İnflamasyonun erken evresinde önemli immunolojik parametrelerden biri olan adhezyon molekülü (ICAM)-1 sepsisin erken tanısında önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada sepsisli 80 olguda serum ICAM-1 düzeyleri ELİZA yöntemiyle ölçülerek aynı yaş grubunda 20 sağlıklı çocuk ile karşılaştırıldı.

Araştırmamızda sepsisli olgularda ICAM-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Ayrıca çalışmamızda eksitus olan sepsisli olgularda yaşayanlara göre ICAM-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Sonuç olarak sepsisin tanısında ve prognozunun tayininde serum ICAM-1'in bir belirteç olabileceğini saptadık. Mortalitenin ve morbiditenin tespitinde ve önlenmesinde erken bir haberci olabileceğini doğruladık.

KAYNAKLAR

1. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute-phase host reaction during bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:83-7.
2. Tran DD, Groenveld AB, Van der Meulen J. et al. Age chronic disease, sepsis, organ system failure and mortality in a medical Intensive care Unit. *Crit Care Med* 1990;18, 474-79.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, William AK, Roland MHC, Williams JS. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guideliness for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
4. Stephen M, Schexnayder MD. Pediatric septic shock. *Pediatrics in Review* 1999;20:9:303-308.
5. Bone RC. Pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-459.
6. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Sloiman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1991;115:457-69.
7. Young LS, Mandell GL, Douglas JrRG, Bennett JE. Gram negative sepsis. *Principles and Practice of Infectious Disease* 3rd. Ed. Churchill Livingstone 1990, P. 611-36.

8. Ayaz A. Sepsisli Hastalarda Protein c, Protein S, Antitrombin III düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1995.
9. Gilbert Friedman. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med 1998;26:12:2080.
10. Albelda SM, Buck Ca. Integrins and other cell adhesion molecules FASEB 1990;2868-80.
11. Hugh C. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with systemic inflammatory response syndrome: A prospective cohort study. Crit Care Med 1994;22:4:651-6.
12. Başbaş N, Özaltın F. Sistemik vaskülit. Katkı Pediatri dergisi. 1999;20(6) 703-725.
13. Helmut Küster, Klaus Degitz. Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis. The Lancet 1993;341: Feb 20:506.
14. Austgulen R. Infections in neonates delivered at term are associated with increased serum levels of ICAM-1 and E-selectin. Acta Pediatr 1997 Mar 86(3)274-80.
15. Boldt J. Circulating Adhesion Molecules in the critically ill: A comparison between trauma and sepsis patients. Intensive Care Med 1996 Feb 22(2):122-8.
16. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990;346:425-34.
17. Rothlein R, Czazkowski M, et al. Induction of ICAM-1 on primary and continuous cell line by proinflammatory cytokines: regulation by pharmacologic agent and neutralizing antibodies. J. Immunology 1988;141:1655-69.
18. Sesler CN, AC, Windsor M, Schwartz L, Watson BJ, Fisher HJ, Sugerman and A.A. Fowler circulating ICAM-1 is increased in septic shock. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1420-27.
19. Stanciv LA, Djukonovic R. The role of ICAM-1 on T cells in the pathogenesis of asthma. Euro Respr Jurr 1998;11:949-57.

20. Roger C, Bone MD, et al. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43.
21. Doğru Ülker. Septik şok XXXV. Ulusal Pediatri Kongresi 1999 Sayfa 43-50.
22. Parillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. Ann Intern Med. 1990;113:227-42.
23. Vincent JL, Bihari D, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. The results of the EPIC study. JAMA 1995;274:639-44.
24. Kanra Güler. Septik Şok Katkı Pediatri Dergisi 1992;13:5:431-57.
25. Abraham M, Rudolph, Julien JE, Hoffman Colin D. Rudolph. Bacteremia, sepsis and septic shock. Rudolph's Pediatrics 20th (twentieth edition) New York Production Services, Stamford 1996 P. 530-35.
26. Behrman, Robert, Kliegman, Hal B. Sepsis and shock. Jenson Nelson Textbook of Pediatrics 16th Edition W.B.Saunders Company Philadelphia 2000 page 747-50.
27. Julia A, McMillan, Catherine D. DeAngelis Ralph D. Feigin, Joseph B, Warshaw. Oski's Pediatric Principles and Practice 3 (Third) Edition Lippincott William's Wilkins Philadelphia, 1999 P. 850-855.
28. Bone RC. Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. Crit Care Med 1991;19(7):973-76.
29. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. "ACCP/SCCM consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative and therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20(6):864-874.
30. Sprung CL. Definitions of sepsis. Have we reached a consensus? Crit Care Med 1991;19:849-51.

31. Saez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis Syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993;123:497-508.
32. Harris RL, Musher DM, Bluam K, Gathe J. Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1987;147:1895-1906.
33. Türkteş H. Adezyon molekülleri. *Astma Patogenezi*. Bozkır Matbaacılık Bursa, 1996:47-60.
34. Samer Kayal. Elevated circulating E selectin, intercellular adhesion molecule 1 and von Willebrand Factor in patents with severe infection. *Am J Respir Crit Med* 1998;155:776-84.
35. Bevilacqua MP, S.Stengelin, M.A.Gimbrone, and B.Seed. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1; an inducible reseptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989;243:1160-65.
36. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation cell 1990;62:3-6.
37. Malik Ab, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev* 1996;48:213-229.
38. Frenette PS, Wagner DD. Adheson molecules. Part I *N Engl J Med* 1996;334:1526-29.
39. Ruoslahti E. Integrins. *J. Clinl Invest* 1991;87:1-5.
40. Takeichi M. Cadherin cell adhesion reseptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1451-54.
41. Coombe DR, Watt SM, Parish IR. Mcc-1 CD_{116b}/C₁₈ and CD₄₅ mediate the adhesion of hematopoietic progenitor cells to stromall cell elements via recognition of stromal heparan sulfate. *Blood* 1994;84:739-752.

31. Saez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis Syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993;123:497-508.
32. Harris RL, Musher DM, Bluam K, Gathe J. Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1987;147:1895-1906.
33. Türktaş H. Adezyon molekülleri. *Astma Patogenezi*. Bozkır Matbaacılık Bursa, 1996:47-60.
34. Samer Kayal. Elevated circulating E selectin, intercellular adhesion molecule 1 and von Willebrand Factor in patents with severe infection. *Am J Respir Crit Med* 1998;155:776-84.
35. Bevilacqua MP, S.Stengelin, M.A.Gimbrone, and B.Seed. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1; an inducible reseptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989;243:1160-65.
36. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation cell 1990;62:3-6.
37. Malik Ab, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev* 1996;48:213-229.
38. Frenette PS, Wagner DD. Adheson molecules. Part I *N Engl J Med* 1996;334:1526-29.
39. Ruoslahti E. Integrins. *J. Clinl Invest* 1991;87:1-5.
40. Takeichi M. Cadherin cell adhesion reseptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1451-54.
41. Coombe DR, Watt SM, Parish IR. Mcc-1 CD_{11b}/C₁₈ and CD₄₅ mediate the adhesion of hematopoietic progenitor cells to stromall cell elements via recognition of stromal heparan sulfate. *Blood* 1994;84:739-752.

42. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994;45:36-78.
43. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993;11:767-804.
44. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol. Today* 1993;14:99-102.
45. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology today* 1993;14:506-12.
46. Etzioni A. Adhesion molecules: their role in health and disease. *Pediatr. res* 1996;39:191-98.
47. Arnout MA. Structure and function of leukocyte adhesion molecules CD₁₁/CD₁₈ blood 1990;75:1037-90.
48. Pui CH, Luo X, Evans W, et al. Serum intercellular adhesion molecule-1 childhood malignancy. *Blood* 1993;82:895-898.
49. Carlos TM, Harlan CM. Blood Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules 1994;84:7:2068-2101.
50. Bevilacqua MP, Nelson M. Selectins. *J. Clin Invest* 1993;91:379-387.
51. Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily. *Annu Rev Immunol* 1988;6:381-401.
52. Jonder S, Heidenreich F, Stoll G. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecules 1 in inflammatory neurologic disease *Neurology* 1993;43:1809-1813.
53. Reickmann P, Nunke K, et al. Soluble ICAM-1 in cerebrospinal fluid. An indicator for the inflammatory impairment of the blood cerebrospinal fluid barrier. *J Of Neuroimmunology* 1993;47:133-140.

54. Joachim Boldt, Md. As plasma levels of circulating soluble adhesion molecules differ between surviving and Nonsurviving critically ill Patients. *Chest* 1995;107:3:787.
55. Harning R, Mainolfi E, Bystry JC, Henn M, Merluzzi VJ, Rothlein R. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in human malignant melanoma. *Cancer Res.* 1991;51:5003-05.
56. Seth R, Raymond FD, Makgolba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet*: 1991;338:83-4.
57. Yalçınöz Mehmet Cüneyt. Akciğer tüberkülozu tanısında ve tedavisinin izlenmesinde serum markeri olarak s-ICAM Uzmanlık Tezi 2000.
58. Yaman H. İbrahim. Akut romatizmal ateşte serum intersellüler adezyon molekülleri (sICAM-1) düzeyi ve klinik seyirdeki önemi. Uzmanlık Tezi.
59. Jennifer W, Tanio Differential Expression of the cell adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E selectin in normal and posttransplantation myocardium. *Circulation* 1994;89:4 1760-68.
60. Hack CE. Inhibitor substitution in sepsis. *Intensive Care Med* 1993;19:s.1-s.2.
61. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1471-1477.
62. Dorinsky PM and J.E.Gadek Mechanisms of multiple nonpulmoner organ failure in ARDS *Chest* 1989;96:885-92.
63. Pinsky MR, J.L. Vincent J. Deviere M., Alegre RJ, Kahn ad E Duport. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75.
64. Windsor AC, C.J.Walsh, P.G.Mullen, D.J. Coole,B.J. Fisher, C.R. Blocher S.K. Leeper-Woodford, HJ Sugerman and A.A. Fowler, Tumor necrosis factor-alpha blockade prevents neutrophil CD₁₈ reseptor upregulation and attenates acute lung injury in porcine sepsis without inhibiton of neutrophil oxygen radical generation. *J Clin Invest* 1993;91:1459-58.

65. Smith CW, Sd Marlin, R.Rothlein, C.Toman and D.C.Anderson. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest* 1989;83:2008-17.
66. Rothlein RM, Czajkowski and J.K.Kishimoto Intercellular adhesion molecule-1 in the inflammatory response. *Chem Immunol* 1991;50;135-42.
67. Vincent JL, Bihari D. Sepsis severe sepsis or sepsis syndrome: need for clasification. *Intensive Care Med* 1992;18:225-57.
68. Tunçbilek O. Sepsiste tiroid fonksiyonları. Uzmanlık Tezi. Diyarbakır 1994.
69. Knaus AW, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP. Evaluation of definitons for sepsis. *Chest* 1992;101:1656-62.
70. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 3. Cilt 1. Basım 2002 Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul s.40.
71. Bambarger DM, Gurley MB. Microbial etiology and clinical characteristics of distributive shock clin. *Infect. Dis*, 1994;18:726-30.
72. Michael J. Whalen MD.. Intercellular adhesion molecule-1 and vasculer cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis induced multiple organ failure. *Critical Care Medicine* 2000;28:7:2600-2607.
73. Richard L. Harris. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1895-1906.
74. Taşan Yalçın. Yenidoğan sepsisininerken tanısında ve prognoz tayininde soluble intersellüler adezyon molekülü-1 (s-ICAM-1)'nin yeri. Uzmanlık Tezi. Edirne 1999.
75. Endo S, Inada K. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J. Inflamm* 95-96:46(4), 212-9.
76. Egerer K, Rohr V, Krausch D, Kox W. The circulating adhesion molecules s-ICAM-1 and sp-selectin in patients with sepsis intensive. *Care med* 1997 Apr 23(4):379-85.