T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU

SEPSİS HASTALARINDA PROTOKOLE DAYALI YAKLAŞIMIN BAŞARISI: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özlem YILDIZ

EDİRNE-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Prof. Dr. Osman Nuri Hatipoğlu'na; tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Erhan Tabakoğlu'na, klinik eğitimimdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Tuncay Çağlar'a, Prof. Dr. Celal Karlıkaya'ya, Doç. Dr. Gündeniz Altıay'a, Yrd. Doç. Dr. Ebru Çakır Edis'e; tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Necdet Süt'e, çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer yardımcı personele katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **TANIMLAR** 3
- **EPİDEMİYOLOJİ** 5
- **ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ** 6
- **PATOGENEZ** 8
- **KLİNİK BELİRTİ VE BUGULAR** 10
- **SEPSİS TEDAVİSİ** 12
- **SKORLAMA SİSTEMLERİ** 18
- **C-REAKTİF PROTEİN** 20
- **LAKTAT** 20

GEREÇ VE YÖNTEMLER 21

BULGULAR 25

TARTIŞMA 36

SONUÇLAR 46

ÖZET 48

SUMMARY 50

KAYNAKLAR 52

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACCP : American College of Chest Physicians
ALI : Acute lung injury
APACHE II : Acute Physiology And Chronic Heath Evaluation
APC : Aktive protein C
ARDS : Acute respiratory distress syndrome
ATS : American Thoracic Society
CRP : C-Reaktif protein
DIC : Disseminated intravascular coagulation
ESICM : The European Society of Intensive Care Medicine
IL : İnterlökin
ISF : International Sepsis Forum
LBP : Lipopolisakkarit bağlayan protein
LPS : Lipopolisakkarit
OAB : Ortalama arter basıncı
PAF : Platelet activating factor
PaO_2/FiO_2 : Arter kanındaki parsiyel O_2 basıncının inspire edilen havadaki O_2'ne oranı
PEEP : Positive end-expiratory pressure
Pplato : Plato basıncı
SAPS II : Simplified Acute Physiology Score

SCCM **:** The Society of Critical Care Medicine

ScvO2 **:** Santral ven oksijen satürasyonu

SIRS **:** Systemic Inflammatory Response Syndrome

SIS **:** Surgical Infection Society

SOFA **:** Sequential Organ Failure Assessment

SVB **:** Santral ven basıncı

SvO2 : Miks venöz oksijen satürasyonu

Th1 ve 2 **:** T helper 1 ve T hepler 2 hücresi

TLR **:** Toll-like reseptör

TNF-α **:** Tümör nekrozis faktör alfa

YBÜ **:** Yoğun bakım ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, mikroorganizma ile vücudun bağışıklık, inflamasyon ve koagülasyon sistemlerinin etkileşimi sonucu birçok organı etkileyen, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok ve organ yetmezliğine ilerleyerek ölüme neden olan klinik bir tablodur. Tıbbi teknolojideki gelişmeler, invaziv girişimlerin artması, altta yatan hastalığı olanların yaşam süresinin uzaması sepsis görülme sıklığını arttırmıştır (1).

Ağır sepsis ve septik şok tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde en önemli ölüm nedenidir. Teşhis ve tedavideki gelişmelere rağmen mortalite oranları, ağır sepsiste %30-50; septik şokta %50-87 arasında değişmektedir. Mortaliteyle ilişki faktörlerin bilinmesi hasta takibi açısından büyük önem taşır. Genel kabul görmüş mortaliteyle ilişkili faktörler; ileri yaş, organ yetmezliği gelişmesi ve hastanın yandaş hastalıklarıdır (2).

Yüksek mortalite ve morbidite oranları ciddi klinik yaklaşımlarla çözüm önerilerini beraberinde getirmiştir. Bu amaçla sepsiste sağkalım kampanyası 2002 yılında The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); International Sepsis Forum (ISF) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM)'nın birlikte çalışmalarıyla başlatılmış; 2004 yılında "ağır sepsis ve septik şokta tedavi rehberi" oluşturulmuş ve 2008'de tekrar gözden geçirilerek yayınlanmıştır (3).

Bu tedavi yaklaşımı ağır sepsis ve septik şokta mümkün olduğu kadar erken hedefe yönelik tedaviyi içermektedir. Amaç; kardiak ön yük, ard yük, kontraktilite, oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki dengeyi sağlayarak doku hipoperfüzyonunu önlemek ve yeterli antibiyoterapiyi sağlamaktır. Bu yaklaşım ile yapılan klinik çalışmalarda sepsis hastalarında mortalitede azalmalar saptanmıştır (4-6).

Yoğun bakımda hastalık şiddetinin belirlenmesi, mortalite ve morbidite tahmini ve prognoz açısından fikir vermesi amacıyla skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Sepsis hastalarında da prognoz tayini için farklı skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır (7,8).

Son yıllarda ülkemizde yoğun bakım ünitelerinin sayısı ve göğüs hastalıkları uzmanlarının bu ünitelere ilgisi giderek artmıştır. Yoğun bakım alanında ciddi gelişmeler, artan insidans ve mortalite oranları sepsisin önemini her geçen gün arttırmaktadır. Tanısı ve tedavisi zor olan sepsis konusunda çalışma yapmak çok zor ve zahmetlidir. Bu hastaların tedavilerine doğru ve hızlı başlanması hayati önem taşır. Bu hızlı tedavi başlangıcı da bir bilimsel dayanağa bağlı olarak bilinçli ve programlı yapılmalıdır. Bu amaçla 2008'de yayınlanan sepsis tedavi rehberindeki önerilerin klinik pratikteki sonuçları konusunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak ülkemizde sepsiste tedavi protokolüne dayalı çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızdan elde edilecek sonuçlar dünya ve ülkemiz verilerine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı; dahili yoğun bakım ünitesinde sepsis tedavi protokolü ile izlenen hastalarda protokolün sonuçlarını gözlemleyerek, mortalite oranını, mortaliteyle ilişkili faktörleri; enfeksiyon odakları ve etkenlerini, toplum kökenli ve hastane kökenli sepsiste hastalığın seyri ve sonuçlarını; akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi II (APACHE II), basitleştirilmiş akut fizyolojik skor II (SAPS II), ardışık organ yetmezliği skoru (SOFA) gibi skorlama sistemlerinin sepsis hastalarında prognoz tayinindeki yerini tespit etmektir.

GENEL BİLGİLER

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz, sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Sistemik inflamatuvar yanıt ile başlayan bu süreç, ağır sepsis, septik şok ve başlangıçtaki hasar bölgesinden uzaktaki organlarda işlev bozukluğuna yol açarak çoklu organ yetmezliği ile hastanın kaybedilmesine neden olabilir. Bu nedenle sepsisle ilgili tanımları iyi bilmek, erken dönemde tanı koyarak tedaviye başlamak hayati önem taşımaktadır (9).

1992 yılında ‘‘American College of Chest Physicians’’ ve ‘‘The Society of Critical Care Medicine’’ (ACCP ve SCCM) tarafından sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları getirmek üzere uzlaşı toplantısı düzenlenmiş, sepsis için enfeksiyon tanımı yapılmış ve ‘‘Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu’’ (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) tanımı getirilmişir. Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise; sepsis, ağır sepsis, septik şok olarak sınıflandırılmıştır (10). Aralık 2001’de ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)’in katılımıyla ‘‘Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı’’ Washington’da yapılmış fizyopatolojideki gelişmeler göz önünde bulundurularak sepsis tanımları gözden geçirilmiştir (11).

TANIMLAR

Enfeksiyon

Mikroorganizmaların, steril dokularda bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır. Tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS): Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

1. Vücut ısısının >38 °C veya <36 °C olması
2. Nabız >90/dakika
3. Solunum sayısı >20/dakika veya $PaCO_2$ <32mmHg olması
4. Lökosit sayısı >12.000 mm^3 veya <4000 mm^3 veya lökosit formülünde >%10 immatür nötrofil

Sepsis

Şüphelenilen veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında SIRS gelişimidir. Kanıtlanmış enfeksiyon, kültür, gram boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ya da bilinen diğer yöntemlerle etken mikkroorganizmanın tanımlanmış olmasıdır. Enfeksiyon varlığını düşündürecek güçlü klinik bulguların varlığı ise şüphelenilen enfeksiyon olarak tanımlanır. Pnömoni, ürosepsis, kolanjit, kolesistit, cerrahi yara yeri veya diğer deri enfeksiyonları bu klinik tablolara örnek verilebilir.

Ağır Sepsis

Sepsisle beraber bir ya da daha fazla akut organ fonksiyon bozukluğu veya hipoperfüzyon bulgularının olmasıdır.

Septik Şok

Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu veya hipoperfüzyon bulgularının (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi olarak tanımlanır.

Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

Birden fazla organ fonksiyon bozukluğu söz konusudur.

Sepsisle İlişkili Organ Fonksiyon Bozuklukları

Kardiyovasküler: Sepsis dışında başka bir nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkan hipotansiyon (sistolik arter basıncının ≤90 mmHg olması veya sistolik arter basıncında >40 mmHg düşüş gözlenmesi); sıvı resüstasyonuna rağmen en az bir saatlik süre için ortalama arter basıncının <65 mmHg olması; sistolik arter basıncını ≥90 mmHg veya ortalama arter basıncını ≥65 mmHg düzeyinde koruyabilmek için vazoaktif bir ajana gereksinim duyulmasıdır.

Pulmoner: Sepsise bağlı akut akciğer hasarı ve bu durumla ilişkili ciddi hipoksemi gelişmesidir ($PaO_2/F\dot{I}O_2$<300).

Renal: Oligüri (ortalama idrar miktarı yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen 1 saat için <0.5 ml/kg/saat, 3 saat için <30 ml veya <700 ml/24saat) ya da sepsise bağlı olarak renal replasman tedavisine gerek duyulmasıdır.

Hematolojik: Trombositopeni (<100.000/mm^3) ya da son üç gün içinde trombosit sayısında %50 azalma olması, açıklanamayan koagülopati olarak tanımlanır.

Açıklanamayan Metabolik Asidoz: Aşağıdakilerden bir veya ikisinin olması

1. pH ≤7.30 ya da baz açığının ≥5 mEq/L
2. Plasma laktat düzeyinin normal üst sınır değerinin >1.5 katı olması

Nörolojik: Glaskow koma skorunun <13, ensafalopati bulgularının olmasıdır.

Hepatik: Karaciğer enzimlerinin normalin iki katından fazla artması; serum bilirubin değerlerinin belirgin düzeyde artması (total bilirubin >2 mg/dl) veya sarılık gelişmesidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Yoğun bakım hastalarının en başta gelen ölüm nedenlerinden biridir. Gelişen yoğun bakım destek tedavilerine ve yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerine rağmen mortalitede çok az düşüş sağlanabilmiş ve görülme sıklığı giderek artmıştır. Amerika'da 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis olgusu izlendiği ve

bunun hastaneye yatan olguların %1.3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95 olgudur ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir (12). İngiltere'de yoğun bakımlara kabul edilen hastaların %27'si ağır sepsis hastasıdır (13). Paris'te 22 yoğun bakım ünitesinin 1993-2000 yılları arasındaki verilerine göre septik şoklu hastalar, yoğun bakım başvurularının %8.2'sini ve yoğun bakım mortalitesinin %60'ını oluşturmuştur (14).

Sepsiste mortalite oranı ağır sepsisten, septik şoka ve çoklu organ yetmezliğine doğru gittikçe artmaktadır. Ağır sepsiste mortalite %30-50 ve septik şokta ise %50-87 arasında değişmektedir (2).

Mortalite ile yetersizlik gelişen organ sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dört ve üzeri organ yetmezliği varlığında mortalite %80'e ulaşmaktadır (15). Bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (16).

Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur ancak Amerika'daki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi beklenebilir (17). Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması, teşhis ve tedavi amaçlı invaziv girişimlerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını arttırmaktadır. Yoğun bakım üniteleri bulunan, yatak kapasitesi fazla ve invaziv işlemlerin fazla yapıldığı hastanelerde hastane kökenli sepsis daha sık görülmektedir (18). Toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte YBÜ'de hastane kökenli sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (19).

ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsise yol açan etkenler arasında en sık bakteriler, bunları takiben mantarlar, virüs ve parazitler gelir (10).

Amerika'da 2000 yılında yapılmış bir çalışmada, sepsis etkenlerinin dağılımı %52.1 gram pozitif bakteriler, %37.2 gram negatif bakteriler, %4.7 polimikrobiyal etkenler, %4.6 mantarlar, %1 anaeroplar şeklindedir (16). Martin ve ark. (12) sepsiste en sık etkenlerin 1979-1987 yılları arasında gram negatif bakteriler olduğunu 2000 yılında gram pozitif bakterilerin sıklığının arttığını (%52.1) saptamıştır. Fungal enfeksiyonlar 1979 yılından 2000 yılına gelindiğinde %207 oranında artış göstermiştir (12).

Sepsise yol açan etken, enfeksiyonun edinildiği yere göre değişiklik gösterir. Toplumdan edinilmiş sepsiste sık karşılaşılan etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'dir. Anaerop bakteriler ve mantarlar toplumdan

edinilmiş sepsiste daha az oranda etken olabilir. Hastane kökenli sepsiste en sık etkenler; *Staphylococcus aureus*, *koagülaz negatif stafilokoklar*, *Enterococcus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Escherichia coli* ve diğer enterik basiller, *Candida albicans* ve diğer mantarlardır (20).

Hacettepe Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapılan çalışmada sepsis olgularının %65.9'unda gram negatif etkenler tespit edilmiştir (21). Hastanelerde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastane florasında önemli değişikliklere neden olarak floradaki duyarlı bakterileri ortadan kaldırır; dirençli suşlar ön plana çıkar. Hastane florasındaki bu değişikliğin sadece antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla değil, hastanenin tipi, hastaların altta yatan hastalıklarının ağırlığı gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Odak açısından bakıldığında toplum kökenli sepsiste en sık pnömoni, pyelonefrit, kolanjit-kolesistit, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, endokardit görülmektedir. Hastane kökenli sepsiste ise pnömoni, sonda veya girişimle ilişkili ürosepsis, kateter enfeksiyonları, karın içi enfeksiyon sık görülen odaklardır (17). Konak faktörleri ile etken mikroorganizmalar arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Özellikle ampirik antibiyotik seçiminde enfeksiyon odağı, toplum ya da hastane kökenli oluşu, konak risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır (23).

Sepsis için risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir: (24)

1. Konağa ait faktörler:
    - Altta yatan hastalık
    - Beslenme bozukluğu
    - İleri yaş
    - Siroz
    - Diyabet
    - Kronik böbrek hastalığı
    - Nötropeni
    - Kortikosteroid ve diğer immun supresif ajanların kullanımı
    - Geniş travma ve yanıklar

2. Mikrobiyolojik faktörler
    - Mikroorganizmanın türü, virülansı, antimikrobiyal direnç durumu
    - Konak kolonizasyonu

3. Tedaviye ait faktörler

- Hastane veya yoğun bakımda yatış süresi
- İnvaziv girişimler (üriner kateter, entübasyon, mekanik ventilatör gibi)
- Parenteral tedaviler, kan ve kan ürünlerinin kullanımı
- Hemodiyaliz
- Büyük cerrahi girişimler

4. Çevresel faktörler:

- Yoğun bakımda yatış
- Hemşire/hasta oranı
- Hastane florasının özellikleri

PATOGENEZ

Sepsiste görülen hemodinamik, metabolik ve immun değişiklikler, hücreler arası sinyal iletide rol alan mediyatörler ve sitokinler aracılığıyla olmaktadır. Mikroorganizmalara ait hücresel yapılar ve toksinler organizmada farklı biyolojik sistemleri aktive eder; endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını, kompleman ve koagülasyon sistemlerinin aktivasyonunu sağlar. Bunlar içinde en potent virülans faktör gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdir (LPS veya endotoksin). Ayrıca kapsül polisakkaritleri, peptidoglikan, lipoteikoik asit, protein A sepsis kaskatını başlatan diğer önemli hücresel yapı ve toksinlerdir. Dolaşımda bulunan LPS'ler, LPS-bağlayan proteine (LBP) bağlanır. LPS-LBP kompleksi; monosit, makrofaj ve nötrofiler üzerindeki CD14 reseptörüne bağlanır. Hücre yüzeyinde CD14 yokluğunda, LPS'e karşı hücresel yanıt transmembranda bulunan Toll-like receptor'e (TLR) bağlıdır. TLR, sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indükler (25). Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı farklı reseptörler (TLR) tanımlanmıştır. TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 gram pozitif hücre duvarı yapılarını tanır. TLR'lerin mikroorganizma epitoplarına bağlanması ile Tablo 1'de görülen proinflamatuvar sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve antiinflamatuvar sitokin (IL-10, IL-4) salınımı olur. TNF-α; ateş, lökosit artışı, taşikardi, hipotansiyon, miyokard depresyonu, kapiller sızıntı, oligürik böbrek yetmezliği, renal kortikal nekroz, asidoz, eritropoez ve miyelopoezin baskılanması ve yaygın damar içi koagülasyon (DIC) oluşumunda rol alır. IL1; ateş, iştahsızlık, nötrofili veya nötropeni, kapiller sızıntı, koloni stimüle edici faktör ve IL-6 serum düzeylerinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, hepatik P-450 oksidaz aktivitesinde

azalma, adrenokortikotropik hormon ile tiroksin seviyelerinde düşme ve hipotansiyona neden olur. IL-6 endojen pirojendir. IL-8 kemotaktik ve nötrofil aktive edici faktördür (26).

Tablo 1. Sepsiste mediyatörler (26)

Hücre	**Proinflamatuvar Mediyatörler**	**Düzenleyici Mediyatörler**	**Anti-inflamatuvar Mediyatörler**
Monosit/Makrofaj	TNFα, IL-1, IL-8, IFNγ, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF-β
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, superoksit, TNFα, IL-1		BPI Defensinler Asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	TNFα, IFNγ	IL-12	IL-4, IL-10 sIL-2r
Endotel Hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	Serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plasma Komponentleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBD	

BPI: Bakteriyal permeabilite arttıran protein; **CRP:** C reaktif protein; **ICAM:** Hücre içi adezyon molekülü; **VCAM:** Damar hücre adezyon molekülü; **IFNγ:** İnterferon γ; **IL-1Ra:** İnterlökin 1 reseptör antagonisti; **NO:** Nitrik oksit; **LBP:** Lipopolisakkarit bağlayan protein; **PAF:** Trombosit aktive eden faktör; **PDGF:** Trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; **sIL-2r:** solubl IL-2 resöptör; **sTNFr:** solubl TNF resöptör; **TGF-β:** Transforming büyüme faktörü; **TNFα:**Tümör nekroz faktör α.

Mikroorganizmalar humoral ve hücresel yanıtı stimüle eder; B lenfositler immünglobulin sentezini arttırır, immunglobulinler mikroorganizmalara bağlanıp antijen sunan hücrelerin doğal öldürücü hücrelere antijen sunumunu kolaylaştırır. Nötrofiller tarafından mikroorganizmalar öldürülür. Th1 hücreleri TNF-α, IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin salınımına neden olurken, Th2'ler IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılar. Endotel hücreleri, normal koşullarda antikoagülan ve antitrombotik özellik taşır. Bunu doku faktör inhibitörü, trombomodulin, nitrik oksit ve prostosiklin salınımı ile sağlar. TNF-α, IL-1, PAF ve LPS araşidonik asitten lökotrien, tromboksan A2, prostosiklin E2 ve I2 oluşumunu aktive eder. Tromboksan A2 güçlü vasokonstriktör, prostoglandinler ise vasodilatör etkiye sahiptir. Sepsiste yer alan çoğu mediyatör damarlar üzerine etkilidir. TNF-α, IL-1, PAF, lökotrienler ve tromboksan A2 endotel permeabilitesini arttırır. Kompleman aktivasyonu ve nötrofiller (degranülasyon sırasında açığa çıkan oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler ile) de damar permeabilitesini bozar. Permeabilitenin bozulması,

trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Bunlar organ yetmezliğinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. LPS, endotel hücrelerini aktive edip doku faktörünü düzenleyerek koagülasyonu aktive eder. Fibrinojen fibrine dönüşür. Bu arada fibrinolitik aktivite de artar. Doku plasminojen aktivatörü, fibrini yıkan plasmin oluşumunu başlatır. Di-dimer başta olmak üzere fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bunlar fibrin monomerlerinin polimerizasyonunu sağlar ve plasminojen aktivatör inhibitör-1'in salınımını arttırır. Plasminojen aktivatör inhibitör-1 plasminojenden plasmin oluşumunu önler. Böylece kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu, tromboz, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2,5,8) tüketimi ile sonuçlanan yaygın damar içi koagülasyon tablosu ortaya çıkar. Sepsiste DIC kötü prognozla ilişkilidir. Sepsisli hastalarda ölüm DIC olanlarda %77, DIC olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (27). TNF-α ve diğer sitokinler ile endotelde indüklenebilir nitrik oksit sentetaz aktive olur ve nitrik oksit düzeyi artar. Nitrik oksit, vasodilatasyona yol açarak hipotansiyon ve damar geçirgenliğinde artışa katkıda bulunur. İntraselüler kalsiyum metabolizmasını bozarak, kardiak kontraktiliteyi etkiler ve ejeksiyon fraksiyonu azalır. Düşük ejeksiyon fraksiyonunu kompanse etmek için hastalarda ventriküler dilatasyon gözlenir. Oksijen radikalleri, mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı hipoksi de myokard hasarına katkıda bulunur. Septik şokta şantlara bağlı olarak pompalanan kanın dağlımında da bozukluk vardır. Serebral dolaşım korunurken mezenterik kan akımı azalır. Sepsiste ortaya çıkan mediyatörlere bağlı olarak venöz göllenme ve kapiller permeabilite artışı ile damar içi efektif volümde azalma oluşur. Hastalar bu dönemde iyi resüste edilmezlerse vasokonstriksiyon ve düşük kardiak atımın hakim olduğu şok tablosu ortaya çıkar. Eksik volüm yerine konursa sistemik vasküler direnç düşer, vasodilatasyon olur (28). Ağır sepsis ve septik şokta makrovasküler dolaşım sağlanmasına rağmen metabolik asidoz ve yüksek laktat düzeyleri saptanabilir. Doku hipoksisini gösteren bu durum mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlıdır. Sepsiste mikrovasküler şantlar saptanmıştır. Bunlar mikrotrombüslere, hasarlanan endotel hücrelerinin şişerek damar lümenini tıkamasına, lökositlerin endotel adezyonuna bağlıdır (29).

KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Sepsiste klinik belirti ve bulgular hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Klinik bulgular; primer bulgular ve komplikasyonlara ait bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Sepsiste en sık görülen bulgular Tablo 2'de görülmektedir (20).

Tablo 2. Sepsiste klinik belirti ve bulgular (20)

Primer Belirti ve Bulgular	Komplikasyonlar
Ateş veya hipotermi Üşüme ve titreme Hiperventilasyon Taşikardi Deri lezyonları Bilinç bozukluğu	Hipotansiyon Kanama Trombositopeni Lökopeni Organ yetmezliği Akciğer: Akut respiratuar distres sendromu Böbrek: Oligüri/anüri, asidoz Karaciğer: Sarılık Kalp: Kalp yetmezliği

Sepsisli hastaların çoğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile birlikte titreme gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal olabileceği gibi hipotermi de görülebilir. Hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi ve alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda görülür. Nötropenik ve immunsupresif hastalarda ateş olmadan sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir. Hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden önce ortaya çıkabilir ve respiratuvar alkaloz oluşur. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda en erken klinik bulgu mental durumda değişiklik ve hiperventilasyondur. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, ajitasyon, letarji gibi mental durum değişiklikleri ensafalopati sonucu ortaya çıkar. Sepsisin erken döneminde kardiak debi artar, periferik damar direnci azalır, arter kan basıncı düşer. Hiperdinamik faz (sıcak şok) denen bu dönemde hipotansiyon, taşikardi, takipne, periferik vasodilatasyon vardır, perfüzyon fazla bozulmaz, deri sıcak ve kurudur. Sonraki evre hipodinamik faz (soğuk şok) olup periferik vasokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluğuna bağlı belirtiler ortaya çıkar; oligüri ya da anüri gelişir, deri soğuk ve nemlidir, nabız filiform alınır. Tedavi edilmeyen veya tedaviye yanıt vermeyen olgularda organ yetmezliği ve ölüm bunu takip eder. Pnömoniyi izleyen sepsiste primer enfeksiyona ait akciğer lezyonları görülebileceği gibi bakteriyemi sonucu pnömoni de gelişebilir. Akut akciğer hasarına bağlı hipoksi görülebilir. Renal hipoperfüzyona bağlı böbrek yetmezliği gelişir; hastalar saatte 20 ml'den az idrar çıkarır. Şoka bağlı gelişen şantlar nedeniyle mezenterik dolaşım bozulur; hipoperfüzyona bağlı ileus gelişebilir. Kolestatik tarzda karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperbilirubinemiye bağlı sarılık görülebilir (20).

Periferik kanda nötrofil hakimiyetinde lökositoz saptanabilir. Trombositopeni, intra vasküler trombin oluşumu, pıhtılaşma faktörlerinde azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artışla karakterize DIC gelişebilir. Bakteriyel, viral, fungal septik tablolarda deri lezyonları ortaya

çıkabilir. Stafilokoklara bağlı eritrodermi, pseudomonasa bağlı ektima gangrenosum, meningokoklara bağlı deri döküntüleri, DIC gelişen hastalarda akrosiyanoz gözlenebilir (20).

SEPSİS TEDAVİSİ

Yoğun bakım alanında ciddi gelişmeler, giderek artan insidans ve mortalite oranları sepsisin önemini her geçen gün arttırmaktadır. Yüksek mortalite ve morbidite oranları ciddi klinik yaklaşımlar ve çözüm önerilerini beraberinde getirmiştir. 2002 yılında ‘‘The European Society of Intensive Care Medicine’’ (ESICM); ‘‘International Sepsis Forum’’ (ISF) ve ‘‘Society of Critical Care Medicine’’ (SCCM)’nın birlikte çalışmalarıyla sepsise meydan okumak, sepsis tedavisini başarmak amacıyla sepsiste sağkalım kampanyası başlatılmıştır. Bu kapsamda ağır sepsis ve septik şok ile mücadele edebilmek için kanıta dayalı rehber oluşturulmuş ve Mart 2004’te ‘‘Critical Care Medicine’’ ve Nisan 2004’te ‘‘Intensive Care Medicine’’de ‘‘Ağır Sepsis ve Septik Şok Yönetim Rehberi’’ başlığı altında yayınlanmıştır. Sunulan veriler; ilk resüstasyon, tanı, antibiyotik tedavisi, kaynak kontrolü, sıvı tedavisi, vazopresörler, inotropik tedavi, steroidler, rekombinant insan aktive protein C ve kan ürünü kullanılması, akut akciğer hasarında mekanik ventilasyon, sedasyon-analjezi ve kas gevşeticilerinin kullanımı, kan şekeri kontrolü, renal replasman tedavisi, derin ven trombozu profilaksisi ve stres ülser profilaksisinden oluşmaktadır (31). Kampanyanın devamında rehber gözden geçirilip önerilerin kanıt düzeyi belirtilerek en son 2008’de tekrar yayınlanmıştır (3). Buna göre:

İlk Resüstasyon

Ağır sepsis ve septik şoklu hastada, resüstasyon protokolü doku hipoperfüzyonu tespit edilir edilmez başlanmalıdır. Hipotansiyon veya serum laktat düzeyi >4 mmol/L olması doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla tedavinin ilk 6 saati için hedefler belirlenmiştir. Bunlar:

Santral ven basıncı (SVB): 8-12 mmHg

Ortalama arter basıncı (OAB): ≥ 65 mmHg

İdrar çıkışı ≥ 0.5 ml/kg/saat

Santral ven oksijen satürasyonu ($ScvO_2$) ≥ %70 veya

Miks venöz oksijen satürasyonu (SvO_2) ≥ %65

İlk 6 saatte sıvı resüstasyonu ile $ScvO_2$ için hedefe ulaşılamaz ise hemotokrit ≥ %30 olana kadar eritrosit transfüzyonu ve/veya dobutamin infüzyonu (maksimum 20 mcg/kg/dk) uygulanır (3).

Tanı

Antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce en az iki kan kültürü alınmalıdır. Bunların biri perkutan olarak alınmalıdır. 48 saatten fazla kalan damar yolu cihazı varsa kan kültürünün en az biri buradan olmalıdır. İdrar, beyin omurilik sıvısı, yara yeri, solunum sekresyonları gibi klinik tablonun gereğine göre diğer kültürler de alınmalıdır. Enfeksiyonun kaynağı ve neden olan mikroorganizmayı belirlemek üzere örnek alma, görüntüleme yöntemleri gibi diğer tanısal işlemler bir an önce yapılmalıdır (3).

Antibiyotik Tedavisi

Ağır sepsis ve septik şok tespit edildikten sonra ilk 1 saat içinde (uygun kültürler alındıktan sonra) intravenöz yolla antibiyoterapi başlatılmalıdır. En kısa sürede yapılan ilk doz etkili antibiyoterapi mortaliteyi önemli oranda azaltır. Ampirik antibiyoterapi muhtemel patojenlere (bakteriyel, fungal) karşı etkili olan, dokuya penetrasyonu iyi bir ya da daha fazla ilacı içermelidir. Şüpheli veya kanıtlanmış pseudomonas enfeksiyonunda ve nötropenik hastalarda ampirik kombine tedavi önerilir. Ampirik tedavinin seçiminde hastanın ilaç intoleransı, altta yatan hastalık, toplumdan veya hastaneden gelişi, kandidemi için risk faktörü taşıması, immunsuprese olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda mikrobiyal direnç gelişimini önlemek veya maliyetinin düşürülmesi amacıyla ampirik tedavi spektrumu dar tutulmamalıdır. Etken tanımlanıncaya kadar geniş spektrumlu tedavi sürdürülmeli, kültür sonuçları ve klinik seyre göre gerekirse sonradan daraltılmalıdır. Etkinlik, direnç gelişiminin önlenmesi, toksisitenin ve maliyetin azaltılması amacıyla antibiyoterapinin günlük değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi süresi 7-10 gün önerilmekle birlikte klinik yanıtı yavaş olan, fokal drenajın zor olduğu hastalarda, immunsuprese veya nötropeniklerde bu süre uzatılabilir (3).

Kaynak Kontrolü

Enfeksiyon kaynağı olabilecek bölge tanımlanmalı, ilk resüstasyonu takiben en kısa sürede kontrolü sağlanmalıdır. Lokal enfeksiyon odağının drenajı, nekrotik dokunun debridmanı, kaynak kateter ise çekilmesi önerilir (3).

Sıvı Tedavisi

Sıvı tedavisi kolloid veya kristoloidlerden oluşabilir. Bir sıvı türünün diğerine üstünlüğünü gösteren kanıt tabanlı destek yoktur. Kristoloidlerin kolloidlere göre daha geniş dağılım hacmi vardır; aynı sonucu sağlamak için daha fazla sıvı gerekir ve ödem oluşabilir. Kristoloidler daha ucuzdur. Başlangıç olarak en az 8 mmHg SVB oluşturmayı hedefleyen sıvı replasmanı önerilir. Hipovolemisi olan hastalarda 30 dakikada 1000 ml kristoloid veya 300-500 ml kolloid ile sıvı yüklemesi yapılır; yanıt ve toleransa bakılarak tekrarlanabilir. Hemodinamik düzelme sağlanana kadar sıvı tedavisine devam edilir. Vasodilatasyon, kapiller sızıntı nedeniyle tedavinin ilk 24 saatinde agresif sıvı replasmanına gerek duyulur (3).

Vasopresör Tedavisi

Ortalama arter basıncının ≥ 65 mmHg olması hedeflenir. Uygun sıvı yüklemesine rağmen yeterli kan basıncı ve organ perfüzyonu sağlanamayan veya sıvı yüklemesi devam ederken hayati tehlike oluşturan hipotansiyon durumunda vasopresör tedavi başlatılmalıdır. İlk tercih norepinefrin veya dopamindir. Birbirlerine üstülüğünü gösteren yüksek kanıt tabanlı çalışma yoktur. Norepinefrinin inotropik ve kronotropik özelliği dopamine göre daha az olup vasokonstrüktif etkileriyle OAB'nı düzeltir. Dopamin sistolik fonksiyonu azalmış hastalarda daha yararlı olabilir ancak daha fazla taşikardiye neden olur. Septik şokta başlangıç tedavisinde yan etkileri nedeniyle epinefrin, fenilefrin, vasopresin önerilmemektedir. Norepinefrin veya dopamine yanıtsız septik şokta ilk alternatif epinefrindir (3). Norepinefrin ile norepinefrin ve vasopresinin (0.03 Ü/dk) karşılaştırıldığı çalışmada tedavi etkinliği benzer bulunmuştur (32). Renal koruma amaçlı düşük doz dopamin önerilmemektedir (3). Düşük doz dopamin ve plaseboyu karşılaştıran metaanalizlerde renal replasman tedavi gereksinimi, idrar çıkışı, renal fonkiyonların iyileşme süresi, mortalite ve yatış süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (33,34).

İnotropik Tedavi

Yeterli sıvı tedavisi sonucu artmış kardiak dolum basıncına rağmen kardiak debi düşükse miyokard disfonksiyonu söz konusudur ve dobutamin başlanmalıdır (3).

Steroidler

Yeterli sıvı desteği ve vasopresör tedaviye rağmen hipotansif septik şoklu hastalara intravenöz hidrokortizon 200-300 mg/gün, üç dört doza bölünerek veya sürekli infüzyon

şeklinde, yedi gün süreyle önerilir. Steroid tedavi verilecek septik şoklu hastalara rutin olarak adrenokotikotropik hormonla stimülasyon testinin yapılması önerilmemektedir. Günlük 300 mg üzerinde hidrokortizon kullanılmamalıdır. Yüksek doz steroidin yararından çok zararı olacağı bildirilmektedir. Vasopresör tedavi ihtiyacı ortadan kalktığında steroidler azaltılarak kesilmelidir (3).

Fransa'da yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmada; sıvı ve vasopresör tedaviye rağmen septik şok tablosunda olan, rölatif adrenal yetmezliği (adrenokortikotropik hormon verildiğinde ≤ 9 mcg/dl kortizol artışı) bulunan hastalarda steroid tedavisi ile mortalitede düşüş sağlanmıştır (35). Daha küçük çapta yapılan iki çalışmada şokun düzeltilmesinde anlamlı etkiler sağlanmıştır (36,37). Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada septik şokta steroid tedavisi ile şokun hızlı çözüldüğü ancak mortalitede anlamlı düşüş sağlanamadığı açıklanmıştır (38).

Sonuç olarak steroidler şokun geri çevrilmesinde yararlıdır; ancak artmış enfeksiyon riski ve miyopati gibi mortaliteyi arttıran yan etkileri nedeniyle sadece vasopresöre yanıtsız septik şokta düşük dozda en fazla 7 gün kullanılmalıdır (3).

Rekombinant İnsan Aktive Protein C

Protein C, K-vitaminine bağlı karaciğerde yapılır. Endotelde trombin-trombomodülin ile etkileşerek aktifleşir. Faktör V ve VIII inhibisyonu; plasminojen aktivatör inhibitör I inhibisyonu ile fibrinolitik aktivite gösterir. Karaciğerde azalmış yapım; endotelde aktif forma çevrilememesi, sepsisteki mikrotrombotik sürece bağlı artmış tüketim nedeniyle sepsiste aktive protein C (APC) azalır (39).

Sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği gelişmiş ölüm riski yüksek olan hastalarda (APACHE II ≥ 25 ve birden fazla organ yetmezliği olan) kontrendikasyon yoksa rekombinant insan aktive protein C (rhAPC) kullanımı önerilir. Bir organ yetmezliği ve APACHE II < 20 olan hastalarda önerilmemektedir. APACHE II < 25 ve çoklu organ yetmezliği olanlarda yararı net değildir, yan etki, maliyet ve klinik duruma göre karar verilmesi önerilmektedir. En önemli komplikasyonu kanamadır. Kontrendikasyonları; gebelik, trombosit < 30.000/mm³, bilinen kanama diyatezi varlığı, son 12 saat içinde cerrahi öyküsü, son 3 ayda hemorajik serebrovasküler olay veya intrakranial cerrahi öyküsü, son 6 haftada gastrointestinal kanama öyküsü, travma hastaları, kronik ağır hepatit, epidural kateter varlığı, eş zamanlı tedavi dozunda heparin kullanımıdır (3).

Kan Ürünleri Kullanılması

Sepsiste eritrosit transfüzyonu dokulara oksijen iletimini arttırır. Bu nedenle hemoglobin 7-9 g/dl hedeflenmelidir. Doku hipoperfüzyonu, şiddetli hipoksemi, laktik asidoz, miyokard iskemisi, siyanotik kalp hastalıkları, akut kanama varlığında daha yüksek hemoglobin seviyeleri önerilmektedir. Başlangıç resüstasyon tedavisine rağmen $ScvO_2$ düşükse hemotokrit $\geq$ %30 oluncaya kadar eritrosit süspansiyonu önerilir.

Sepsisli hastalarda anemi tedavisinde eritropoetin önerilmemektedir.

Kanama veya planlanmış invaziv girişim yoksa laboratuvar pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için taze donmuş plasma kullanılması önerilmemektedir. Kanaması olmayan hastalarda koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesinin yarar sağlayacağını gösteren çalışma yoktur. Antitrombin kullanımı önerilmemektedir. Trombosit sayısı $< 5000/mm^3$ ise kanama olup olmamasına bakılmaksızın; $5000\text{-}30.000/mm^3$ arasındaysa ve kanama riski varsa trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Ameliyat ve ciddi invaziv işlemler için trombosit sayısı $\geq 50.000/mm^3$ olmalıdır (3).

Mekanik Ventilasyon

Sepsise bağlı akut akciğer hasarı (ALI) ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişebilir; bu hastalarda akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi önerilmektedir. ALI/ARDS'de; düşük tidal volümlü (6ml/kg), plato basıncının düşük tutulduğu (Pplato $\leq$30 cmH_2O) bu yöntem ile mortalitede %9 azalma sağlanmıştır (40). Düşük tidal volüm ve Pplato sağlamak için belli düzeye kadar hiperkapniye izin verilmesinin güvenli olduğu gösterilmiştir. Ancak metabolik asidozu ve intrakranial basınç artışı olan hastalarda kontrendikedir. Ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanması ekspiryum sonunda kollapsı önler; gaz değişimine katılacak akciğer ünitelerini açık tutar ve oksijenlenmeyi arttırır. Tüm bunlara rağmen oksijenlenmenin yeterince sağlanamadığı ve Pplato'nın zarar verici düzeylere ulaştığı ağır ARDS'li hastalarda pron pozisyonu denenebilir. Bunun için hastanın pozisyon değişikliği için risk taşımaması ve deneyimli ekip gerekmektedir. Uygulanması zordur ve komplikasyonlara yol açabilir. Ancak bu uygulamanın mortalite üzerine etkisi net değildir. Kontrendike olmadıkça mekanik ventilatördeki hastalarda aspirasyon riskini azaltarak ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini önlemek için yatak başının 30-45^o yükseltilmesi önerilmektedir. Maske ile non-invaziv mekanik ventilasyon, hafif-orta derece hipoksemik olan hemodinamisi stabil ALI/ARDS hastalarında uygulanabilir (3).

Pulmoner arter kateterinin ALI/ARDS'li hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Pulmoner arter kateteri, hastanın volüm durumu ve kardiak fonksiyonları hakkında bilgi verse de ALI/ARDS hastalarında rutin kullanımının yararı gösterilememiştir. Yoğun bakımda ve mekanik ventilatörde kalınan gün sayısını azaltmak için ALI/ARDS'li hastalarda konvansiyonel sıvı tedavisi önerilir. Bu hastalarda sıvı infüzyonu ve kilo alımını en aza indirmek hedeflenmelidir (3).

Bilinci açık, vasopresör ihtiyacı olmayan ve hemodinamisi stabil, klinik düzelmenin sağlandığı, düşük ventilatör desteği alan hastalar gecikmeden ekstübasyon için değerlendirilmelidir (3).

Sedasyon, Analjezi, Nöromüsküler Bloker Kullanımı

Mekanik ventilatöre bağlı hastalara aralıklı veya infüzyon şeklinde sedasyon verilmelidir. İnfüzyon verilen hastalarda sedasyonun kesilmesi ve gerekirse tekrar başlatılması şeklinde günlük duraklamalar önerilmektedir. Nöromusküler blokerler hasta ile ventilatör uyumunu arttırır, tepe basıncını azaltır ancak çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Nöromusküler bloker kullanımı ile nöropati ve miyopati gelişimi artmaktadır (3).

Kan Şekeri Kontrolü

Kardiyak cerrahi yoğun bakımda yapılan geniş tek merkezli randomize çalışmada, kan glukoz düzeyinin yoğun intravenöz insülin tedavisi ile 80-110 mg/dl olması sonucu tüm hastalarda %43 rölatif ve %34 mutlak mortalitede azalma olmuştur (41). Aynı insülin tedavisi üç farklı dahili yoğun bakımda üç günden fazla kalan hastalarda kullanılmış; mortalitede azalma olmamış ancak mekanik ventilatörden erken ayrılma ve daha az akut böbrek hasarı gelişimi ile yoğun bakım ve hastane kalış süresi azalmıştır. Her iki çalışmada da yoğun insülin tedavisi ile üç kat fazla hipoglisemi görülmüştür (42). Ancak çalışmalarda farklı kan şekeri düzeylerinde farklı insülin dozları kullanılmıştır. Başka bir çalışmada septik şoklu hastalarla yapılan subgrup analizinde mortalitede %27 mutlak ve %45 rölatif azalma saptanırken; sepsisli hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada mortalitede azalma gösterilememiştir (43,44).

Sonuç olarak rehberde ağır sepsisli hastalarda başlangıçta hastanın hemodinamik stabilizasyonu sağlanması ve sonraki dönemde kan şekeri <150 mg/dl hedeflenmesi önerilmektedir. Bunun için kan glukoz düzeyi ve insülin infüzyonu stabil olana kadar 1-2

saatte bir, sonrasında 4 saatte bir olacak şekilde kan glukozu takip edilmelidir. Ancak yine de ağır sepsisli hastaların kan şekeri kontrolü konusunda etkinliği ve güvenilirliği kabul görmüş çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu rehberde vurgulanmıştır (3).

Renal Replasman Tedavisi

Sepsisteki akut böbrek yetmezliğinde aralıklı hemodiyaliz ile sürekli venö-venöz filtrasyon eşdeğer kabul edilmektedir. Hemodinamisi stabil olmayan septik hastalarda ise sıvı dengesinin idaresini kolaylaştırdığından sürekli venö-venöz filtrasyon önerilir (3). Yapılan metaanalizlerde aralıklı hemodiyaliz ile sürekli venö-venöz filtrasyon arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır (45-46).

Bikarbonat Tedavisi

Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu olan ve pH $\geq$7.15 olan hastalara hemodinamiyi düzeltmek ve vasopresör ihtiyacını azaltmak için bikarbonat verilmesi önerilmemektedir. Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu olan hastalarda salin ve bikarbonatla yapılan randomize çalışmalarda vasopresör ihtiyacı ve hemodinamide farklılık ortaya konamamıştır (3,47).

Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Kontrendikasyon yoksa heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi, kontrendikasyon durumunda varis çorabı kullanımı önerilmektedir. Sepsisle birlikte travma, cerrahi öykü gibi tromboz için risk faktörü artmışsa mekanik önlemlerle heparinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Böbrek yetmezliğinde heparin; tromboz için çok yüksek riskli hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmelidir (3).

Stres Ülser Profilaksisi

Yoğun bakım hastalarında stres ülser profilaksisi gastrointestinal sistem kanamalarını azaltmaktadır. Proton pompa inhibitörleri veya H_2 blokerler tercih edilebilir. Bu konuda sadece sepsis hastalarını içeren çalışmalar yoktur (3).

SKORLAMA SİSTEMLERİ

Skorlama sistemleri, yoğun bakım hastalarında hastalık şiddetinin belirlenmesi; tedavinin yönlendirilmesi; klinik çalışmalarda hastaların gruplanması; yoğun bakım ünitelerinin etkinliğinin kendi içinde veya birbirleri arasında karşılaştırılması için

kullanılmaktadır. Bu amaçla iki tip skorlama sistemi geliştirilmiş; mortalite tahminine yönelik modellerde sağkalım; morbidite tahminine yönelik olanlarda ise organ disfonksiyonu esas alınmıştır. Mortaliteyi değerlendirenler; Acute Physiology And Chronic Heath Evaluation (APACHE II ve APACHE III), Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), Mortality Probability Model (MPM II), Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS 28), morbiditeyi değerlendirenler; Logistic Organ Dysfunction System (LODS), Multiple Organ Dysfunction score (MODS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorudur (48).

İlk 24 saatte hesaplanan APACHE II ve SAPS II nokta skorlardır. Fakat fizyolojik değişkenlere dayanması ve hastanın klinik durumunun düzelmesi ile birlikte bunların da düzelmesi bu skorların da tekrar tekrar hesaplanan izlem skoru olabileceği görüşünü doğurmuştur. Organ disfonksiyonunu esas alan skorlamalar ise tekrar tekrar hesaplanabilen izlem skorlarıdır (49).

Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

İlk olarak 1981 yılında geliştirilen akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) skoru, daha sonra tekrar düzenlenmiş, basit ve klinik olarak daha kullanışlı olan APACHE II skoru geliştirilmiştir. Halen yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Biri glaskow koma skoru olmak üzere 12 fizyolojik parametre, yaş ve kronik sağlık durumuna bağlı üç ayrı değerlendirmeyi içerir. Mümkün olabilen en yüksek değer 71 olup, yüksek değerler artan mortalite oranları ile ilişkilidir (48).

Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor

İlk kez 1984'te tanımlanan basitleştirilmiş akut fizyolojik skor **(**SAPS), 1993 yılında 12 ülke ve 137 yoğun bakım ünitesinden elde edilen veriler kullanılarak tekrar düzenlenmiş ve SAPS II geliştirilmiştir. Sistolik kan basıncı, kalp hızı, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı, serum üre, potasyum, sodyum, bilürubin, bikarbonat değeri, beyaz küre sayısı, PaO_2/FiO_2 değeri, glaskow koma skoru, yaş, hastanın kabul şekli ve kronik hastalıklar sorgulanmıştır. Puanlama her değişken için farklı aralıklarda yapılır. SAPS II'yi hesaplamak için gerekli verileri toplamak basit ve hızlıdır (48).

Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Ardışık organ yetmezliği skoru (SOFA) 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım ve Acil Tıp Topluluğu'nun düzenlediği konferansta sepsis hastalarında organ yetmezliğinin derecesini

kantitatif olarak değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Başlangıçta sepsisle ilişkili organ yetmezliğini değerlendirme skoru olarak adlandırılmış ancak sepsis dışı hastalara da uygulanabileceği görüldükten sonra ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi olarak değiştirilmiştir. Solunum, kardiyovasküler sistem, pıhtılaşma sistemi, karaciğer fonksiyonları, böbrek ve santral sinir sistemi değerlendirmeye alınmış; normal fonksiyon için sıfır, en kötü fonksiyon durumu için dört puan verilmiştir (48).

C-REAKTİF PROTEİN

C-Reaktif protein (CRP) inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan akut faz proteinidir. Bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımını yapmakta etkili olduğu gösterilmiştir. Özgüllüğü düşüktür; lokal enfeksiyonlarda, cerrahi, travma, otoimmun hastalıklar, kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi infeksiyon dışı olaylarda da yükselir. İnflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmekle beraber plazma düzeylerindeki artış 24 saati bulabilir. Yarı ömrü 36 saattir (50). İnflamasyon, enfeksiyon ve sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Sepsiste, başlangıçtaki CRP seviyesi ve hastalık süresince CRP seviyesindeki değişikliğin prognoz tayinindeki yararı konusunda halen tartışmalar mevcuttur (51,52).

LAKTAT

Serum laktat düzeyinin > 1mmol/L olması hiperlaktatemi olarak tanımlanır. Sepsiste laktat yüksekliği doku perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin, anaerobik metabolizma artışının göstergesidir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması ile laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi de hiperlaktatemi ile sonuçlanır (30).

GEREÇ ve YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Temmuz 2009-31 Aralık 2009 tarihleri arasında ağır sepsis ve septik şok tanısı ile izlenen hastalar çalışmaya alındı. Çalışma prospektif gözlemsel olarak planlandı. Öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Ek-1) ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Çalışmalar Şubesi'nden (Ek-2) etik kurul onayı alındı. Hastalardan veya bilinci yerinde olmayanların yasal temsilcilerinden bilgilendirilmiş olur formu (Ek-3) ile yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Ağır sepsis ve septik şok tanısı ACCP/SCCM uzlaşı tanımlarına göre belirlendi. Hastaların tedavisi ''2008 Ağır Sepsis ve Septik Şok Tedavi Rehberi'' temel alınarak oluşturulan sepsis tedavi protokolüne göre (Ek-4) düzenlendi.

Çalışma öncesinde yoğun bakımda çalışan hekimlere ACCP/SCCM uzlaşı tanımları ve sepsis tedavi protokolü ile ilgili bilgi verilmek üzere eğitim toplantıları düzenlendi. Tedavi protokolü YBÜ'de kolay ulaşılabilecek şekilde hasta dosyalarına yerleştirildi ve her hastanın bu standart tedavi protokolü ile takip ve tedavisi sağlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Ağır sepsis, septik şok tanısı ile dahili yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar
2. Dahili yoğun bakım ünitesinde sepsis dışı nedenle yatarken ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Gebeler
2. 18 yaşından küçükler
3. Terminal dönem kanser hastaları
4. Hasta veya yasal temsilcisinin çalışmaya katılmayı reddetmesi

Verilerin Toplanması

Hastaların yaş, cinsiyet, yandaş hastalıkları, olası enfeksiyon odağı, hastane veya toplum kökenli oluşları, etken mikroorganizmalar, alınan kültür sonuçları, ilk gün gelişen organ yetmezlikleri ve sayısı, hastaların yoğun bakıma girişinde ve yoğun bakımda izlenme süresince rutin bakılan labaratuvar parametreleri, mekanik ventilasyon desteği, hemodinamik monitörizasyon, idrar çıkışı, sepsis tedavi protokolüne göre yapılan tedaviler, yoğun bakıma giriş, 24-72. saatteki APACHE II, SAPS II, SOFA skoru, prospektif olarak sepsis hastası olgu rapor formuna (Ek-5) kaydedildi. Hastalar yoğun bakımda yattıkları süre boyunca (ölüm veya yoğun bakımdan taburcu edilinceye kadar) izlendi.

İstatistiksel Yöntem

Örneklem sayısını hesaplamada mortalite oranı esas alındı. Literatürdeki çalışma sonuçlarına göre beklenen mortalite oranı %50 alındığında 0.015 hata payı, %95 güvenle ve %80 power ile örneklem sayısı n=43 kişi olarak belirlendi. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, lisans no: WCP-1331.00197) versiyon 7.0 programı ile analiz edildi.

Hastalar mortaliteye göre ölen ve yaşayanlar olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında değişkenlerin normal dağılıma uyup uymamasına göre Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak incelendi. Sağkalımı etkileyen faktörler cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

SEPSİSTE TEDAVİ PLANI

İlk Altı Saatteki Tedavi Hedefleri

1. Kan laktat seviyesi bakılması.
2. Hastadan 2 şişe kan kültürü ve gerekli ise diğer kültürlerin alınması.

3. İlk 1 saat içinde ampirik antibiyotik başlanması.

4. SVB: 8-12 mmHg olması.

5. OAB ≥ 65 mmHg olması.

6. İdrar çıkışı ≥ 0.5 ml/kg/saat olması.

7. Kan laktat düzeyi ≤ 36 mg/dl olması.

Verilen Tedaviler

1. Sıvı tedavisi: Kristaloid (1 saatte en az 2000 ml sıvı verilir. Sonrasında tansiyon, nabız, idrar çıkışı, SVB, OAB takip edilerek sıvı hızı ayarlanır).

2. Vazopresör tedavi: Dopamin (5-20 mcg/kg/dk).

3. İnotropik tedavi: Dobutamin (2.5-15mcg/kg/dk).

4. Enfeksiyon odağına yönelik ampirik antibiyotik başlanır.

5. Steroid tedavi: Septik şokta sıvı ve vazopresör tedaviye rağmen hipotansiyon söz konusu ise metilprednisolon 60 mg 3-4 doza bölünerek; en fazla 7 gün verilir. Vasopresör ihtiyacı kalktığında steroid kesilir.

6. Mekanik ventilasyon hedefleri: Tidal volüm → 6 ml/kg

Pplato ≤ 30 cmH2O

PEEP ≥ 5 cmHg

7. Hedef kan glikozu ≤ 150 mg/dl (gerekirse kristalize insülin infüzyonu verilir).

8. Gerekli hastalara diyaliz uygulanır.

9. Derin ven trombozu için proflaksi (düşük molekül ağırlıklı heparin) verilir.

10. Stres ülser proflaksisi (proton pompa inhibitörü) verilir.

Yoğun Bakımdaki Uygulama

Yoğun bakıma alınan sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarının tedavisi yoğun bakım sorumlu hekimi tarafından sepsis tedavi protokolüne göre düzenlenir. Tedavide başlangıç hedefleri (ilk 6 saatteki hedefler) doğrultusunda yoğun bakıma alınan sepsis hastaları invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı varsa entübe edilir. Hastadan en az iki şişe kan kültürü ve düşünülen enfeksiyon odağına göre diğer kültürler (idrar, balgam, yara sürüntü vb.) alınarak ampirik antibiyotik uygulanır. Hızlıca sıvı tedavisine başlanır. Tansiyon < 90/60 mmHg, OAB < 65 mmHg, SVB < 8 mmHg ise sıvı yüklemesi (≥ 20 ml/kg/saat) yapılır. Sonrasında SVB: 8-12 mmHg tutulacak şekilde ve hastanın yandaş hastalıkları, idrar çıkışı, tansiyon, nabız takibine göre sıvı tedavisi idame ettirilir. Sıvı tedavisine rağmen tansiyon ve

OAB istenen düzeyde olmayan hastalara vasopresör tedavi (dopamin) verilir. Bu tedavilere rağmen hastada doku hipoperfüzyonunu düşündürecek bulgular varsa (yeterli sıvı yüklemesine rağmen santral ven oksijen satürasyonu düşük, kan laktat düzeyi normalden yüksek) kardiak out-put düşüktür, miyokard disfonksiyonu gelişmiş olabilir; hastaya dobutamin başlanır. Doku hipoksisini azaltmaya yardımcı olarak hemoglobini düşük olan hastalara hemoglobin seviyesi 7-9; hemotokrit > %30 olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilir. Sıvı, vasopresör ve inotropiklere rağmen şok tablosu devam ediyorsa steroid (prednol 60 mg/gün; 3 doza bölünerek) başlanır. Vazopresör ihtiyacı kalmadığında steroid kesilir; en fazla 7 gün verilir. Her hastaya stres ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörü ve derin ven trombozu profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanır. Hastanın hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra kan şekeri ≤ 150 mg/dl olacak şekilde gerekirse insülin infüzyonu uygulanır. Gerekli olan hastalar diyalize alınır.

BULGULAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 23'ü ağır sepsis (%53.5) ve 20'si (%46.5) septik şok tanısı ile izlenen toplam 43 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%60.5) erkek, 17'si (%39.5) kadındı. Ortalama yaş 63.84±16.27, yaş aralığı 25-85 arasında değişmekteydi. Yoğun bakımda ölenlerin (6 erkek, 4 kadın) ortalama yaşı 70.90±11.90, yaşayanların (20 erkek, 13 kadın) ortalama yaşı 61.70±16.95 idi. Yaşayan ve ölenler arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Sepsisin kaynağı bakımından 20 hasta (%46.5) hastane kökenli ve 23 hasta (%53.5) toplum kökenli sepsis ile izlendi; bu açıdan yaşayan ve ölenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 3). Hastane kökenli sepsiste mortalite %25 iken toplum kökenli sepsiste %21.7 idi (Tablo 4). Yaşayan 33 hastanın 22'si ağır sepsis ve 11'i septik şok; ölen 10 hastanın 1'i ağır sepsis ve 9'u septik şok tanısı aldı. Septik şok tespit edilen hastalarda mortalite (%45) ağır sepsise (%4.3) göre belirgin olarak daha yüksekti (Tablo 4).

Hastalar yoğun bakımda sepsis tedavi protokolüne uygun olarak tedavi edildi. Hastaların 33'ü (%76.8) sepsis tablosundan çıkması ve yoğun bakım ihtiyacının kalmaması üzerine servislere taburcu edildi; 10 hasta yoğun bakımda öldü. Hastaların yoğun bakım mortalitesi %23.2 bulundu (Tablo 4).

Tablo 3. Yoğun bakımda yaşayan ve ölen hastaların genel özellikleri

	Tüm Hastalar n=43	%	Yaşayan n=33	%	Ölen n=10	%	P
Yaş	63.84±16.27		61.70±16.95		70.90±11.90		0.134†
Erkek	26	60.5	20	60.6	6	60	1.000*
Kadın	17	39.5	13	39.4	4	40	
Ağır Sepsis	23	53.5	22	66.7	1	10	**0.003***
Septik Şok	20	46.5	11	33.3	9	90	
HKS	20	46.5	15	45.5	5	50	1.000*
TKS	23	53.5	18	54.5	5	50	

HKS: Hastane kökenli sepsis; **TKS:** Toplum kökenli sepsis.
†Mann Whitney U testi; *Ki-kare testi.

Tablo 4. Hastaların mortalitesi

Genel yoğun bakım mortalitesi		Tanıya göre mortalite				Sepsisin kaynağına göre mortalite			
		Ağır sepsis mortalitesi		Septik şok mortalitesi		Hastane kökenli sepsis		Toplum kökenli sepsis	
Y	Ö	Y	Ö	Y	Ö	Y	Ö	Y	Ö
33	10	22	1	11	9	15	5	18	5
%23.2		**%4.3**		**%45**		**%25**		**%21.7**	

Y: Yaşayan; **Ö:** Ölen.

Yoğun bakımda tedavi edilen hastaların, ilk 6 saat içinde hepsinde laktat düzeyine bakılmış; antibiyotik verilmeden önce kan ve diğer kültürler alınmıştır. Hastaların 35'inde (%81.4) ampirik antibiyotik uygulanması ilk 1 saat içinde yapılırken, 8 hastada (%18.6) 1 saat aşılmıştır. İlk 6 saat içinde hedef santral venöz basınca 32 hastada (%74.4); hedef ortalama arter basıncına 37 hastada (%86); hedef idrar çıkışına 36 hastada (%83.7); hedeflenen laktat düzeyine 34 hastada (%79) ulaşıldı. Hedef değerlere ulaşma bakımından yaşayan ve ölenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5). İlk 1 saat içinde ampirik antibiyotik yapılanlarda mortalite %14.2, 1 saatin aşıldığı hastalarda %62.5; ilk 6 saatte hedef santral venöz basınca ulaşanlarda mortalite %9.4, ulaşamayanlarda %63.6; hedef ortalama arter basıncına ulaşanlarda %13.5, ulaşamayanlarda %83.3; hedef idrar çıkışı sağlananlarda %16.6, sağlanamayanlarda %57.1; hedef laktat düzeyine ulaşılanlarda %11.8, ulaşılamayanlarda %66.6 mortalite görüldü. Hedeflere ilk 6 saatte ulaşamamak mortalite oranını her parametre için ayrı ayrı anlamlı oranda arttırmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalar arasında ilk 6 saatte hedeflere ulaşma durumu ile yoğun bakım mortalitesi arasındaki ilişki

		Tüm hastalar n=43		Yaşayanlar n=33	%	Ölenler n=10	%	Mortalite %	p
Giriş laktat ölçümü		43	100	33	100	10	100	23.2	
Kültür alınması		43	100	33	100	10	100	23.2	
İBSAY	Var	35	81.4	30	91	5	50	14.2	**0.010**
	Yok	8	18.6	3	9	5	50	62.5	
HSVBU	Var	32	74.4	29	87.9	3	30	9.4	**0.001**
	Yok	11	25.6	4	12.1	7	70	63.6	
HOABU	Var	37	86	32	97	5	50	13.5	**0.001**
	Yok	6	14	1	3	5	50	83.3	
HİÇU	Var	36	83.7	30	91	6	60	16.7	**0.040**
	Yok	7	16.3	3	9	4	40	57.1	
HLU	Var	34	79	30	91	4	40	11.8	**0.002**
	yok	9	21	3	9	6	60	66.6	

İBSA: İlk bir saatte antibiyotik yapılması; **HSVBU:** Hedef santral venöz basınca ulaşma; **HOABU:** Hedef ortalama arter basıncına ulaşma; **HİÇU:** Hedef idrar çıkışına ulaşma; **HLU:** Hedef laktata ulaşma. *Ki-kare testi.

Hastaların ilk 6 saat içinde tüm hedeflere ulaşma durumuna bakıldığında, 27 hastada (%62.8) tüm hedeflere ulaşılmış, 16 hastada (%37.2) ise ulaşılamamıştır. İlk 6 saatte tüm hedeflere ulaşılması durumunda ölüm daha az görülmektedir ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. İlk 6 saatteki tüm hedeflere ulaşma durumu ile mortalite arasındaki ilişki

	Tüm hastalar n=43	%	Yaşayanlar n=33	%	Ölenler n=10	%	Mortalite %	p*
Tüm hedeflere ulaşanlar	27	62.8	26	78.8	1	10	3.7	**<0.001**
Tüm hedeflere ulaşamayanlar	16	37.2	7	21.2	9	90	56.2	

*Ki-kare testi.

Hastaların komorbid durumlarına bakıldığında; 2 hastada hiç komorbid hastalık yokken, 17 hastada 1 komorbid hastalık, 13 hastada 2 komorbid hastalık, 4 hastada 3 komorbid hastalık, 4 hastada 4 komorbid hastalık, 2 hastada 5 komorbid hastalık, 1 hastada 6 komorbid hastalık tespit edildi. Hastaların 11'de (%25.6) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 9'unda (%20.9) diyabet, 25'inde (%58.1) hipertansiyon, 12'sinde (%27.9) konjestif kalp yetmezliği, 7'sinde (%16.3) koroner arter hastalığı, 6'sında (%14) kronik böbrek yetmezliği, 15'inde (%34.9) serebrovasküler hastalık, 2'sinde (%4.7) serebral palsy mevcuttu.

Hipertansiyon ve kalp yetmezliği olan sepsis hastalarında ölüm daha fazla görüldü ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların komorbid özellikleri

Komorbidite	Tüm hastalar		Yaşayanlar		Ölenler		p*
	n=43	%	n=33	%	n=10	%	
KOAH	11	25.6	8	24.2	3	30	0.698
DM	9	20.9	8	24.2	1	10	0.659
HT	25	58.1	16	48.4	9	90	**0.028**
KKY	12	27.9	6	18.2	6	60	**0.017**
KAH	7	16.3	4	12.1	3	30	0.325
KBY	6	14	4	12.1	2	20	0.611
SVH	15	34.9	12	36.4	3	30	1.000
SP	2	4.7	2	6	0	0	1.000

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; **DM:** Diyabetes mellitus**; HT:** Hipertansiyon; **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği; **KAH:** Koroner arter hastalığı; **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği**; SVH:** Serebrovasküler hastalık; **SP:** Serebral palsy; *Ki-kare testi.

Yoğun bakıma alındıkları ilk gün hastalarda gelişen organ yetmezliği sayıları ve mortalite oranları tablo 8'de görülmektedir. Organ yetmezliği sayısı arttıkça mortalite artmaktadır. İlk gün üç ve daha fazla sayıda organ yetmezliği tespit edilen 21 hastanın 10'unda ölüm görülürken; üçün altında organ yetmezliği tespit edilen 22 hastada ölüm görülmemiştir. Yoğun bakıma girişte üç ve daha fazla sayıda organ yetmezliği tespit edilen hastalarda mortalite daha fazla görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Hastalarda ilk gün gelişen organ yetmezliği sayısı ve mortalite oranları

OYS	Tüm hastalar	Yaşayanlar	Ölenler	Mortalite %	p*
1 OY	11	11	0	0	
2 OY	11	11	0	0	
3 OY	6	4	2	33.3	**0.03**
4 OY	10	6	4	40	
5 OY	3	1	2	66.7	
6 OY	2	0	2	100	

OYS: Organ yetmezliği sayısı.
*Ki-kare testi.

Tablo 9. İlk gün gelişen organ yetmezliği sayısı ile mortalite arası ilişki

OYS	Tüm Hastalar		Yaşayanlar		Ölenler		p*
	n=43	%	n=33	%	n=10	%	
OYS<3	22	51.2	22	66.7	0	0	**<0.001**
OYS≥3	21	48.8	11	33.3	10	100	

OYS: Organ yetmezliği sayısı.
*Ki-kare testi.

Hastaların 41'inde (%95.3) solunum yetmezliği, 19'unda (%44.2) kardiyovasküler yetmezlik, 23'ünde (%53.5) renal yetmezlik, 14'ünde (%32.6) karaciğer yetmezliği, 9'unda (%21) hematolojik yetmezlik, 15'inde (%34.8) nörolojik yetmezlik gelişmiştir. İlk gün kardiyovasküler, renal, hematolojik ve nörolojik yetmezlik tespit edilenlerde ölüm daha fazla görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastalarda ilk gün gelişen organ yetmezlikleri

Organ yetmezliği	Tüm Hastalar		Yaşayanlar		Ölenler		p*
	n=43	%	n=33	%	n=10	%	
SY	41	95.3	31	93.9	10	100	1.000
KVSY	19	44.2	10	30.3	9	90	**0.002**
RY	23	53.5	14	42.4	9	90	**0.011**
KY	14	32.6	10	30.3	4	40	0.704
HY	9	21	4	12.1	5	50	**0.020**
NY	15	34.8	8	24.2	7	70	**0.019**

SY: Solunum yetmezliği; **KVSY:** Kardiyovasküler yetmezlik; **RY:** Renal yetmezlik; **KY:** Karaciğer yetmezliği; **HY:** Hematolojik yetmezlik; **NY:** nörolojik yetmezlik.
*Ki-kare testi.

Hastaların yoğun bakıma girişteki CRP (C-reaktif protein) ortalama değeri 21.11±11.83, lökosit 15081.40±7266.00, laktat 36.02±16.53 saptandı. Yaşayan ve ölen gruplar arasında CRP, lökosit ve laktat ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Giriş laboratuvar değerlerine göre hastaların özellikleri

	Tüm Hastalar n=43	Yaşayanlar n=33	Ölenler n=10	p†
CRP	21.11±11.83	21.77±12.01	18.96±11.53	0.565
Lökosit	15081.40±7266.00	15460.61±7629.75	13830.00±6093.35	0.518
Laktat	36.02±16.53	32.97±15.90	46.10±15.14	0.063

CRP:C-reaktif protein.
†Mann Whitney U testi**.**

Ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalara başlangıçta ampirik antibiyotik başlanmıştır. Ampirik antibiyotiğin uygun olup olmaması kültür antibiyogram sonuçlarına göre belirledi. Hastaların 28'de kültürde üreme oldu. Bunların 14'ünde ampirik antibiyoterapi uygun başlanmışken; 14 hastaya uygun olmayan ampirik antibiyotik başlandığı tespit edildi. Ampirik antibiyoterapisi uygun olanlarda ölüm görülmezken, uygun olmayanlardan 7 hastada

ölüm meydana gelmiştir. Ampirik antibiyoterapinin uygunluğu mortaliteyi azaltmaktadır (p<0.05) (Tablo 12). Kültürde üreme olmayan 15 hastanın 12'si yaşamış, 3'ü ölmüştür.

Tablo 12. Ampirik başlanan antibiyotiğin uygunluğu ile mortalite arası ilişki

Ampirik antibiyotik	Üreme olanlar n=28	%	Yaşayanlar n=21	%	Ölenler n=7	%	Mortalite %	p*
Uygun	14	50	14	66.6	0	0	0	**0.006**
Uygun değil	14	50	7	33.4	7	100	50	

*Ki-kare testi.

Tablo 13. Yoğun bakıma giriş, tedaviden 24 ve 72 saat sonra akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi, basitleştirilmiş akut fizyolojik skor, ardışık organ yetmezliği skorlarının karşılaştırılması

Skorlar	Tüm Hastalar n=43	Yaşayanlar n=33	Ölenler n=10	p†
Giriş APACHE II	21.44±7.67	19.94±7.43	26.40±6.55	**0.017**
24 saat sonra APACHE II	17.88±7.53	15.97±6.66	24.89±6.56	**0.003**
72 saat sonra APACHE II	15.81±8.90	12.30±5.45	28.67±7.14	**<0.001**
Giriş SAPS II	46.05±16.01	43.94±16.29	53.00±13.51	0.107
24 saat sonra SAPS II	37.45±12.14	35.15±11.91	45.89±9,28	**0.021**
72 saat sonra SAPS II	34.48±15.19	29.39±10.05	53.11±16.78	**<0.001**
Giriş SOFA	8.56±3.70	7.94±3.85	10.60±2.27	**0.013**
24 saat sonra SOFA	7.33±3.77	6.27±3.48	11.22±1.71	**0.001**
72 saat sonra SOFA	6.57±3.75	5.30±2.99	11.22±2.33	**<0.001**

APACHE II: Akut Fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi; **SAPS II:** Basitleştirilmiş akut fizyolojik skor; **SOFA:** Ardışık organ yetmezliği skoru.
†Mann Whitney U testi.

Hastaların yoğun bakıma giriş, tedaviden 24 ve 72 saat sonra APACHE II, SAPS II ve SOFA skorları hesaplandı (Tablo 13). Ölenlerin giriş APACHE II (26.40±6.55) ve SOFA skoru (10.60±2.27) yaşayanların giriş APACHE II (19.94±7.43) ve SOFA skoruna (7.94±3.85) göre daha yüksekti ve mortaliteyle ilişkili bulundu (p<0.05). Giriş SAPS II skoru ise yaşayan ve ölenler arasında mortaliteyle uyumsuzdu (p>0.05) (Tablo 13). Yaşayan ve ölen grupta 24 saat sonra bakılan APACHE II (15.97±6.66; 24.89±6.56), SAPS II (35.15±11.91;

45.89±9,28), SOFA skoru (6.27±3.48; 11.22±1.71) mortaliteyle uyumluydu ($p<0.05$). Tedaviden 72 saat sonra bakılan APACHE II, SAPS II ve SOFA skoru ölen grupta yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 13).

Skorlama sistemlerinin giriş, 24 ve 72 saat sonraki değerleri arasında mortaliteyi daha iyi göstereni bulmak için cox regresyon analizi yapıldı. Buna göre; 24 saat sonraki APACHE II ve SAPS II ile 72 saat sonraki APACHE II değerinin mortaliteyi tahmin etmede daha başarılı olduğu bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Skorlama sistemlerinin mortaliteyi göstermedeki rolü

Skorlar		**p**	**OR**	**%95 GA**
Giriş	**APACHE II**	0.143	0.920	0.824-1.028
	SAPS II	0.326	1.029	0.972-1.089
	SOFA	0.370	0.960	0.842-1.095
24 saat sonra	**APACHE II**	**0.006**	0.862	0.775-0.958
	SAPS II	**0.038**	1.059	1.003-1.119
	SOFA	0.391	0.946	0.834-1.073
72 saat sonra	**APACHE II**	**0.007**	0.846	0.750-0.955
	SAPS II	0.139	1.048	0.985-1.115
	SOFA	0.324	0.921	0.782-1.085

APACHE II: Akut Fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi; **SAPS II:** Basitleştirilmiş akut fizyolojik skor; **SOFA:** Ardışık organ yetmezliği skoru.
Cox regresyon analizi; **OR:** Odds oranı; **GA:** Güven aralığı

Çalışmaya alınan hastalarda enfeksiyon odakları tablo 15'de görülmektedir. Hem hastane kökenli sepsiste hem de toplum kökenli sepsiste en sık enfeksiyon odağı akciğer tespit edildi. İkinci sıklıkta ise toplum kökenli sepsiste batın; hastane kökenli sepsiste üriner sistem enfeksiyonları vardı.

Tablo 15. Hastalardaki enfeksiyon odakları

	Akciğer	**Üriner**	**Batın**	**Kateter**	**MSS**	**Toplam**
TKS	16	2	4	0	1	23
HKS	16	2	0	1	1	20

TKS: Toplum kökenli sepsis; **HKS:** Hastane kökenli sepsis; **MSS:** Merkezi sinir sistemi.

Hastaların başlangıçta tespit edilen enfeksiyon odakları ile mortalite ilişkisi incelendi. Yaşayan ve ölenler arasında enfeksiyon odağı açısından anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların enfeksiyon odakları ve mortaliteye etkisi

Odaklar	Tüm Hastalar		Yaşayanlar		Ölenler		p*
	n=43	%	n=33	%	n=10	%	
Akciğer	32	74.5	25	75.7	7	70	0.412
Üriner	4	9.3	3	9.1	1	10	
Batın	4	9.3	3	9.1	1	10	
Kateter	1	2.3	0	0	1	10	
MSS	2	4.6	2	6.1	0	0	

MSS: Merkezi sinir sistemi.
*Ki-kare testi.

Çalışmaya alınan hastaların izleminde, 13'ünde (%30.3) yoğun bakımdan edinilen etkenler ile kateter enfeksiyonu, üriner enfeksiyon ve pnömoni eklendi. Bu hastaların 7'sinde bir kez, 5 hastada iki kez, 1 hastada üç kez yeniden enfeksiyon gelişirken toplam 11 pnömoni, 6 kateter enfeksiyonu, 3 üriner enfeksiyon odağı saptandı (Tablo 17). Diğer 30 hastaya (%69.7) ise yeni bir enfeksiyon eklenmedi. Yoğun bakımdaki izlem boyunca yeni enfeksiyon eklenenlerle eklenmeyenler karşılaştırıldığında mortalite açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 17. Hastaların izleminde eklenen enfeksiyon odakları

Toplam	Akciğer	Kateter	Üriner
20	11	6	3

Tablo 18. Hastaların izleminde yeni enfeksiyon eklenmesi ile mortalite arasındaki ilişki

Yeni Eklenen Enfeksiyon	Tüm Hastalar		Yaşayanlar		Ölenler		p*
	n=43	%	n=33	%	n=10	%	
Yok	30	69.7	23	69.7	7	70	0.901
Var	13	30.3	10	30.3	3	30	

*Ki-kare testi.

Başlangıçta hastalarda en sık endotrakeal aspiratta mikroorganizma tespit edilirken 15 (%34.9) hastada etken tespit edilememiştir. İzlem sırasında yeniden enfeksiyon eklenenler arasında enfeksiyon odağı akciğer olanların 9'unda endotrakeal aspiratta etken tespit edilirken bakteriyemi olduğu düşünülen 2 hastada kanda üreme oldu. Kateter enfeksiyonu olan 6 hastada kanda; üriner enfeksiyonu olan 3 hastanın idrarında mikroorganizma tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Mikroorganizmaların izole edildiği yerler

Mikroorganizmanın izole edildiği yer	Başlangıçta tespit edilen		İzlem sırasında eklenen	
	n	%	n	%
ETA	18	41.9	9	45
Balgam	2	4.6		
Kan	2	4.6	8	40
İdrar	4	9.3	3	15
BOS	2	4.6		
Üreme olmayan	15	34.9		

ETA: Endotrakeal aspirat; **BOS:** Beyin omurilik sıvısı.

Tablo 20. Tespit edilen etken mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar		Başlangıçta tespit edilen		İzlem sırasında eklenen	
		TKS	HKS		
Gram Negatif %75	Pseudomonas aureus		3	7	**Gram Negatif %84**
	Acinetobacter		7	10	
	Enterobacter	1	1		
	Klebsiella	2	1	1	
	Proteus		1		
	Stenotrofomonas		1	2	
	Cerratia Marceans		2		
	E. coli	1		1	
	Hemaphilus İnfluenza	1			
Gram Pozitif %14.2	MSSA	1		2	**Gram Pozitif %8**
	MRSA		1		
	Enterococ Faecalis		1		
	Pnömokok	1			
Mantar %3.6	Candida	1		2	**Mantar %8**
Virüs %3.6	H1N1	1			
Asidorezistan bakteri %3.6	ARB	1			
	Üreme olmayan	13	2		

TKS: Toplum kökenli sepsis; **HKS:** Hastane kökenli sepsis; **MSSA:** Metisiline duyarlı stafilococcus aureus; **MRSA:** Metisiline dirençli stafilococcus aureus; **H1N1:** pandemik influenza virüs; **ARB:** Asido-rezistan bakteri.

Hastalardan elde edilen mikroorganizmalar Tablo 20'de görülmektedir. Hastaların kültürlerinde üreme olanlarda %75 gram negatif; %14.2 gram pozitif; %3.6 oranında mantar, virüs ve asidorezistan bakteri izole edildi. Yoğun bakımdaki izlem süresince sonradan eklenen enfeksiyonlarda kültürde polimikrobiyal üremeler de olduğundan bu hastalarda toplam 25 mikroorganizma izole edildi. İzlem sırasında eklenen mikroorganizmaların %84'ü gram

negatif; %8'i gram pozitif; %8'i mantar idi. İzlem sırasında yoğun bakımdan alınan mikroorganizmalar içinde en sık acinetobacter ve pseudomonas izole edildi (Tablo 20).

Ağır sepsis ve septik şok hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin tespiti için yaşayan ve ölenler arasında $p<0.05$ olan parametreler (ağır sepsis, septik şok, ilk bir saatte antibiyotik yapılması, hedef santral venöz basınca, hedef ortalama arter basıncına, hedef idrar çıkışına, hedef laktat seviyesine ulaşma durumu, hedef değerlerin tümüne ulaşma durumu, komorbid durumlardan hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin olması, ampirik antibiyotiğin uygunsuz olması, yoğun bakımdaki ilk gün organ yetmezliği sayısının üç ve daha fazla olması, ilk gün kardiyovasküler sistem yetmezliği, hematolojik, nörolojik ve renal yetmezlik gelişmesi) kullanılarak cox regresyon analizi yapıldı. Buna göre; septik şok, önceden varolan kalp yetmezliği, ampirik başlanan antibiyotiğin uygun olmayışı, ilk gün gelişen organ yetmezliği sayısının üçün üzerinde olması, yoğun bakımdaki ilk gün kardiyovasküler yetmezlik veya renal yetmezlik gelişmesi birbirinden bağımsız olarak mortaliteyi arttıran faktörler olarak tespit edildi (Tablo 21).

Tablo 21. Yoğun bakımda mortaliteye etki eden faktörlerin cox regresyon analizi

Değişkenler	**p**	**OR**	**%95 GA**
Tanı (septik şok)	0.046	0.080	0.007-0.961
Komorbidite (KKY)	0.006	0.133	0.032-0.558
Uygunsuz ampirik antibiyotik	0.000	0.106	0.034-0.326
İGGOYS ≥3	0.002	17.091	2.877-101.529
KVSY	0.027	0.427	0.201-0.906
RY	0.001	0.075	0.016-0.348

KKY: Konjestif kalp yetmezliği; **İGGOYS:** İlk gün gelişen organ yetmezliği sayısı; **KVSY:** Kardiyovasküler sistem yetmezliği; **RY:** Renal yetmezlik; **OR:** Odds oranı; **GA:** Güven aralığı.

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	Protokol	İsim	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Köken	Sonuç
1	170879	FS	84	K	Septik şok	TKS	Yaşayan
2	393779	MC	64	E	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
3	395854	ŞK	79	K	Septik şok	TKS	Yaşayan
4	396570	NE	69	E	Ağır sepsis	Hastane	Yaşayan
5	392710	ŞY	67	E	Septik şok	Hastane	Yaşayan
6	193461	BY	80	K	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
7	395137	ONK	76	E	Ağır sepsis	HKS	Ölen
8	248757	ŞÖ	84	K	Septik şok	TKS	Ölen
9	334785	NG	76	E	Septik şok	TKS	Yaşayan
10	127454	AK	76	K	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
11	323133	MZ	63	E	Septik şok	TKS	Yaşayan
12	391745	EK	50	E	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
13	142739	MA	65	K	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
14	327279	OG	65	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
15	405362	MK	83	E	Septik şok	TKS	Yaşayan
16	404100	İS	30	E	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
17	403713	HK	79	K	Septik şok	HKS	Ölen
18	226944	FS	80	K	Septik şok	TKS	Ölen
19	187515	İKİ	48	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
20	408737	MM	65	K	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
21	238303	MA	74	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
22	393050	ND	67	E	Septik şok	HKS	Ölen
23	407341	SO	60	E	Septik şok	HKS	Yaşayan
24	322780	Hİ	61	E	Septik şok	HKS	Ölen
25	286576	FB	60	K	Septik şok	TKS	Yaşayan
26	142236	BK	67	E	Septik şok	HKS	Yaşayan
27	383595	SB	56	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
28	410819	HC	64	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
29	187618	RÇ	75	K	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
30	409097	HD	25	E	Septik şok	HKS	Yaşayan
31	6799	SG	75	E	Septik şok	HKS	Ölen
32	411345	TC	46	K	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
33	412523	FA	45	E	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
34	414043	İÇ	48	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
35	414045	MD	28	K	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
36	23283	HG	85	E	Septik şok	HKS	Yaşayan
37	383957	AB	79	E	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
38	380861	ŞS	79	K	Septik şok	TKS	Ölen
39	415655	NU	60	K	Ağır sepsis	TKS	Yaşayan
40	248986	HY	79	E	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan
41	105600	SY	53	K	Septik şok	TKS	Yaşayan
42	414664	ED	45	E	Septik şok	TKS	Ölen
43	26492	SE	31	K	Ağır sepsis	HKS	Yaşayan

TKS: Toplum kökenli sepsis; **HKS:** Hastane kökenli sepsis.

TARTIŞMA

Ağır sepsis ve septik şok tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi verilerine göre yoğun bakıma yatışların %10'nu oluşturmaktadır. Sepsis insidansı erkeklerde kadınlara göre daha sık saptanmış; ortalama yaş 60 tespit edilmiştir (12).

Çalışmamıza ağır sepsis ve septik şok tanılı toplam 43 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 63.84±16.27 idi ve çoğunluğunu erkekler (%60.5) oluşturmaktaydı. Kadınlarla erkekler arasında mortalite açısından fark saptanmadı.

Sepsisin tanı ve tedavisinde, patofizyolojisindeki bilgilerin geliştirilmesi kadar, hekimlerin sepsisin erken teşhis ve tedavisi hakkında bilgilendirilmeleri de önemlidir. Özellikle yoğun bakım hekimlerinin bilgilendirilmeleriyle sepsisli hastaların yaşam şanslarının artışının ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

2000'li yıllara gelindiğinde, sepsiste ''erken hedefe yönelik tedavi'' kavramı tanımlanmıştır. Sepsiste ilk 6 saatlik süre ''altın saatler'' olarak tanımlanarak erken ve etkin tedavinin önemini vurgulayan çalışmalar ön plana çıkmış; mortalitenin bu tedavi planları ile azaltabileceği öne sürülmüştür. Erken hedefe yönelik tedavide, ilk 6 saatte serum laktat ölçümü; antibiyotik uygulamadan önce hastanın kültürlerinin alınması; acil servis hastalarında ilk 3 saatte acil dışında yoğun bakım hastalarında ilk 1 saatte ampirik antibiyotik verilmesi; hipotansiyon veya laktat yüksekliği (>4 mmol/l veya >36 mg/dl) olanlarda hızlı sıvı tedavisi; buna yanıt alınmadığında ortalama arter basıncı ≥65 mmHg olacak şekilde vasopresör verilmesi; hipotansiyon veya laktat yüksekliği devam edenlerde inotropik verilmesi ve doku hipoksisini önlemek amacıyla hemoglobin seviyesini 7-9 gr/dl tutacak şekilde gerekirse eritrosit süspansiyonu verilmesi hedeflenir. Rivers ve ark. erken hedefe yönelik tedavi planı

ile ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda mortaliteyi %30.5; standart tedavi görenlerde ise %46.5 saptamıştır (54). Bir üniversite hastanesinin acil servis ve yoğun bakımında bir yıl boyunca erken hedefe yönelik tedavi gören 22 ağır sepsis ve septik şok hastası ile önceki yıl standart tedavi gören hasta grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; erken hedefe yönelik tedavi gören grupta mortalite %18.2, standart tedavi gören grupta ise %43.8 saptanmıştır (55). ABD'de 2 yıl süresince acil serviste ağır sepsis ve septik şok hastalarında erken hedefe yönelik tedavi uygulanmış ve ilk 6 saatteki tedavi planına uyanlarda mortalite %20.8, uymayanlarda %39.5 bulunmuştur (56).

Günümüzde hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik rehberler geliştirilmektedir. Rehbere dayalı tedaviler bilimsel araştırmalarda ve günlük klinik uygulamalarda sağlık çalışanları için yol gösterici olmaktadır. Erken hedefe yönelik tedavi planı ile yapılan çalışmalarda sepsis mortalitesinde azalmalar gözlenmiştir. Bu deneyimler sepsis tedavi rehberinin oluşmasına yön vermiştir. 2004 yılında sepsiste sağkalım kampanyasının devamı olarak ''ağır sepsis ve septik şok tedavi rehberi'' yayınlanmıştır. Rehberin uygulanması ile ilgili ilk çalışma Gao ve ark. (5) tarafından 101 ağır sepsis ve septik şok hastası üzerinde prospektif gözlemsel olarak yapılmış ve yoğun bakım mortalitesi %36; hastane mortalitesi %39 bulunmuştur. Çalışmada 6 saatlik tedavi paketine tam uyumlu grupta hastane mortalitesi %23, uyumsuz grupta %49'a yükselmiş; 24 saatlik tedavi paketine (düşük doz steroid, aktive protein C, kan şekeri <150 mg/dl tutulması ve diğer destek tedaviler) uyumlularda hastane mortalitesi %39; uyumsuz grupta %50 bulunmuştur.

Kortgen ve ark. (57) yoğun bakımda rehbere göre tedavi ettikleri 30 septik şok hastası ile rehberin uygulanmadığı dönemde yoğun bakımda tedavi edilen 30 hastayı karşılaştırmış ve mortalitenin %53'den %27'ye düştüğünü ortaya koymuşlardır. Micek ve ark. (58) sepsis tedavi rehberi ile 60 septik şok hastasında 28 günlük mortaliteyi %30 bulmuşlardır.

Ağır sepsis ve septik şok hastalarında rehberin uygulandığı başka bir çalışmada; yoğun bakım mortalitesi %23 bulunmuştur. Altı saatlik tedavi paketine tam uyumlu grupta mortalite %16 iken, tedavide 6 saatin aşıldığı hastalarda mortalite %41'e çıkmıştır (4).

Tedavi planının acil serviste uygulanmasıyla öncesinde %27 olan mortalite oranının %19'a düştüğü bildirilmektedir (59).

Ülkemizde bu konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi'nde ağır sepsis hastalarında sepsis tedavi rehberinin uygulanması sonucu mortalite %54.8 iken rehber uygulanmadan önce mortalitenin %77.19 olduğu, tedavi rehberinin uygulanması ile mortalitede düşüş sağlandığı

belirtilmiştir. Her iki gruptaki mortalite oranları literatürdeki oranların çok üzerindedir. Bu durum çalışmaya alınan hastaların mortalitesi yüksek çoklu organ yetmezliğinde olan hastalardan oluşması ile açıklanmıştır (60).

Karakurt ve ark. (61) protokole dayalı yaklaşım (aktive protein C dışında tüm tedavi rehbere uygun yapılmış) ile tedavi ettikleri 176 ağır sepsis hastasında mortaliteyi %24 saptamıştır. Santral venöz kateter ve organ yetmezliği sayısının artışı mortaliteyle ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (61).

Bizim çalışmamıza ağır sepsis ve septik şok tanılı hastalar alındı. Hastalar, ACCP/SCCM'nin 2008'de yayınladığı sepsis tedavi rehberinden yola çıkılarak hazırlanan sepsis tedavi protokolü ile izlendi. Protokolde APC dışında tüm tedaviler rehberin önerdiği şekilde uygulandı. Bu tedavinin sonucunda yoğun bakım mortalitesi %23.3 bulundu. Çalışma prospektif olarak planlandı ancak eş zamanlı tedavinin verilmediği bir kontrol grubunun olması etik olmayacağından karşılaştırma planlanmadı. Çalışmamızda bulunan mortalite oranı son zamanlarda sepsis tedavi rehberi eşliğinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça iyi sonuçlar elde edildi.

Biz çalışmamızda APC kullanmadık. Literatürde APC ile ilgili iki büyük çalışmadan birinde APC kullanımı ile mortalitede %6.1 azalma olmuş; %3.5 oranında ciddi kanamalar görülmüştür (62). Diğer çalışmada ise mortalitede azalma saptanmamış ve %3.9 kanama bildirilmiştir (63). Yakın zamanda yayınlanan başka bir çalışmada ise APC verilen hastalarda kanama riski olanlar arasında %35; kanama açısından risk taşımayanlarda %3.8 oranında ciddi kanama tespit edilmiştir. Kanama açısından riskli olanlarda ölüm %65; risk taşımayanlarda %24.5 görülmüştür. Bu çalışma ile APC verilecek hastaların, kanama riski açısından çok iyi değerlendirilmesi kontrendikasyonlarının daha da genişletilmesi gerektiği vurgulanmıştır (64). Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde APC tedavisi alan sepsis hastalarında mortalitede %3.9 azalma saptanırken %11 ciddi kanama tespit edilmiştir (65). Ayrıca APC'nin maliyeti çok yüksektir. Ülkemizde şu anda (Ocak 2010 fiyatı) 20 mg'lık flakonu 2179.66 TL'dır. Tedavide 24 mcg/kg/saat dozundan 96 saat boyunca infüzyon şeklinde verilmektedir. Ortalama 70 kg'lık bir hasta için maliyeti 17.568 TL'dır. Çalışmamızda; APC verilebilecek (APACHE II $\geq$ 25 ve çoklu organ yetmezliği olan) 17 hasta vardı; bunlardan 3'ünde trombosit sayısı <30.000 olduğundan kontrendikasyon nedeniyle verilemezdi; 6'sında yeni geçirilmiş iskemik stroke vardı ve 1'inde kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Kronik böbrek yetmezliği ve son 3 ay içinde geçirilen iskemik stroke hastalarında kanama riski yüksek olduğundan rölatif kontrendikasyon olarak görülmektedir ve kar zarar

oranına göre hastaya bazında karar verilmelidir. Çalışmamızda rölatif veya kesin kontrendikasyonu olmayan 7 hasta vardı; bunlardan 1'i 61 yaşında diğerleri ise 75 yaşının üzerindeydi. Hastaların 5'i yaşadı; diğer 2'si ise öldü. Ciddi kanama riski oluşturan ve bu konuda literatürde çelişkili veriler bulunan, yüksek maliyetli bu ilacın sepsiste rutin kullanımı öncesinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ülkemiz ekonomisinde sağlığa ayrılan payın da az olduğu düşünülürse APC seçilmiş genç hastalarda yarar-zarar oranı düşünülerek tercih edilebilir. Ülkemizde ilaçla ilgili maliyet-etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır. Sepsis, patogenezinde birçok mediatörün rol oynadığı karmaşık bir kaskattır. Protein C gibi patogenezdeki tek bir faktör üzerinden mortaliteyi azaltmaya çalışmanın çok mantıklı olmadığını düşünmekteyiz. İlacın kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda her yeni çıkan ilaçta olduğu gibi çalışmalarda çok iyi sonuçlar elde edilmiş; tekrarlayan çalışmalarda yan etkilerinin çok fazla olması nedeniyle yarar-zarar oranı tartışılır olmuştur. İlacın etkinliği ve yan etki profilini net olarak belirleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle de APC'yi çalışmamızdaki tedavi protokolüne dahil etmedik.

Çalışmamızda tedavinin ilk 6 saatindeki her bir hedefe ulaşma durumu ile mortalite karşılaştırıldığında ilk 1 saat içinde ampirik antibiyotik başlananlarda, hedeflenen santral venöz basınç, ortalama arter basıncı, idrar çıkışı, laktat düzeyine ulaşılanlarda ölüm daha az görüldü. İlk 6 saatte hedeflenen tüm değerlere ulaşanların mortalitesi (%3.7) ulaşamayan gruba göre (%56.2) azalmıştır. Hastaların tümüne aynı tedavi verildi. İlk 6 saatte hedef değerlere ulaşamayan 16 hastanın 12'si şok tablosunda, üç ve üzeri organ yetmezliğine sahip hastalardı ve tedaviye rağmen 9'u kaybedildi. İlk 6 saat sonunda hedef değerlere ulaşan 27 hastanın 19'u ağır sepsis iken 8'i şok tablosundaydı. Yani agresif tedaviye rağmen başlangıçta septik şokta olanlar hedeflenen değerlere daha az oranda ulaştı ve mortaliteleri daha fazla bulundu. Nitekim çalışmamızdaki hastaların %53.5'i ağır sepsis, %46.5'i septik şok tanısı aldı. Ağır sepsis grubunda yoğun bakım mortalitesi %4.3, septik şokta %45 bulundu. Çalışmamızda ağır sepsis hastalarında mortalitenin çok düşük olmasının nedeni; bu gruptaki hastalarda kardiyovasküler sistem ve renal yetmezliğin az olması, organ yetmezliği sayısının üçün altında olmasıdır. Daha erken faz olan ağır sepsiste hedefe yönelik agresif tedaviler hastanın septik şok tablosuna ilerlemesini önler ve mortaliteyi ciddi oranda azaltır. Bu hastalar uygun tedavi almasaydı şok tablosu ile kaybedilecekti. Septik şokta, doku düzeyindeki hasarın daha fazla olmasına bağlı olarak birçok sistem (kardiyovasküler, renal, karaciğer vb.) etkilenir. Nitekim çalışmamıza septik şok tablosu ile alınan hastalarda çoklu organ yetmezlikleri mevcuttu ve en iyi tedavi yaklaşımına rağmen bu hastalarda mortalite

yüksek seyretti. Bu durum sepsisin ileri evrelerinde organlardaki hasarın büyük olması ile ilişkilidir. Sepsiste hasar süresi uzadıkça mortalite arttığından hastaları mümkün olduğunca erken evrede yakalayıp hızla tedaviye başlamak ana amaç olmalıdır. Yeni tedavi stratejileri ile yapılan birçok çalışmada (4,5,54,55) ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranları ayrı ayrı irdelenmemiştir. Biz bunların ayrı değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü; septik şokta mevcut tedavilere rağmen ilk 6 saatteki hedeflere ulaşma başarısı düşüktür. O halde bu altın saatlerdeki tedaviler ağır sepsis ve septik şok hastalarında ayrı tutulmalıdır. Belki de yeni tedavi rehberlerinde septik şok hastalarında hedefe yönelik tedavi stratejileri daha agresif olacak şekilde gözden geçirilebilir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak sepsis hastalarında tedavideki gecikmeler çoklu organ yetmezliği ve şok gelişimine neden olarak mortaliteyi arttırmakta; sepsisin erken evrelerinde tedaviye yanıt daha iyi olmaktadır.

Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik çalışmalar (tedavi modelleri irdelenmeden) hastane kökenli sepsiste; toplum kökenli sepsise göre mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir (2,66,67). Yunanistan'da bir eğitim hastanesinde hastane kökenli bakteriyemilerde mortalite %27 bulunmuştur (68). Finlandiya'da erken hedefe yönelik tedavi ile toplum kökenli ağır sepsis ve septik şok hastalarında mortalite %24 bulunmuştur (69).

Bizim çalışmamızda sepsisin kaynağı bakımından 20 hasta (%46.5) hastane kökenli ve 23 hasta (%53.5) toplum kökenli sepsis tanısı ile izlendi. Hastane kökenli sepsiste mortalite %25; toplum kökenli sepsiste %21.7 saptandı. Hastane kökenli sepsis hastalarında epidemiyolojik çalışmalara kıyasla daha düşük mortalite elde edilmiştir. Bu durum hastalara etkin ve erken tedavinin hızla başlanması ile açıklanabilir.

Sepsis hastalarının çoğu ileri yaşta olduğundan pek çok komorbid hastalıkları vardır ve bu durum hastalığın seyrini etkiler. Wang ve ark. (70) ağır sepsiste protokole dayalı tedavi planı ile yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi daha fazla saptamıştır. Bir başka çalışmada ise kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda mortalite yüksek bulunmuştur (71). Bizim çalışmamıza alınan hastalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık ve serebral palsy mevcuttu. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği olanlarda ölüm daha fazla görüldü. Hipertansiyonu olan hastalardan ölenlere baktığımızda 1'i ağır sepsis ve 8'i septik şok tablosundaydı. Buradan yola çıkarak hipertansif hastalarda, septik şokun daha ağır seyrettiği; arteryel basınçtaki azalmayla birlikte doku perfüzyonunun diğer hastalara göre daha fazla bozulduğu ve bu hastalarda ölümün daha

fazla görüldüğü düşünülebilir. Ağır sepsis ve septik şok hastalarında OAB'ın 65mmHg'nın altında olmasının mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir.

Ağır sepsiste gelişen organ yetmezlikleri hastanın takip ve tedavisini zorlaştırır. Sepsis hastalarında özellikle nörolojik, kardiyovasküler, solunum, renal yetmezlik sık görümektedir (71). Organ yetmezliğinin sayısı hastaların prognozunu etkileyen önemli bir faktördür ve sayı arttıkça mortalite artmaktadır (15,72). Üç ve üzerinde organ yetmezliği varlığında mortalite %70'lere çıkmaktadır (12). ABD'de yapılan bir çalışmada ağır sepsis hastalarında üç organ yetmezliği varlığında mortalite %64.5; daha fazla organ yetmezliği varlığında ise %76.2 bulunmuştur (16).

Yoğun bakımda 390 ağır sepsis ve septik şok hastasının izlendiği araştırmada; hastaların %62.1'inde ilk gün organ yetmezliği gelişmiş, bir organ yetmezliği geliştiğinde mortalite %24.3; dörtten fazla organ yetmezliği geliştiğinde ise %82.9 olmuştur. En fazla kardiyovasküler sonrasında solunum ve nörolojik yetmezlik görülmüştür (2).

Bizim çalışmamızda; en sık solunum yetmezliği, daha sonra sırasıyla renal, kardiyovasküler, karaciğer, nörolojik ve hematolojik yetmezlik görüldü. Organ yetmezliği sayısı arttıkça mortalite oranları arttı. İlk gün gelişen organ yetmezliği sayısı üç ve üzerinde olanlarda mortalite %47.6 iken bir veya iki organ yetmezliği olanlarda ölüm görülmedi.

Yoğun bakım hastalarında CRP yüksekliği, organ yetmezliği ve mortalite riskini arttırmaktadır (73). Diğer yandan sepsisin başlangıcında TNF-α ve CRP değerlerinin yüksek olduğu ancak hastalığın prognozunu belirlemede yeterli olmadığı görülmüştür (74). Silvestre ve ark. (75)'nın çalışmasında da sepsisli hastaların başlangıç lökosit, CRP değerlerinde yaşayan ve ölenler arasında farklılık saptanmamış; bu nedenle mortalite tahmininde başlangıçtaki değerlerin yetersiz olacağı savunulmuştur.

Yaşayan ve ölenler arasında sepsis tanısı konduğu gün bakılan CRP düzeylerinde farklılık yokken, sonraki günlerde yaşayanlarda giderek azalıp ölenlerde artışın olması; CRP düzeyinin hastalığın takibinde kullanılabileceğini göstermektedir (76).

Bizim çalışmamızda yaşayan ve ölenler arasında başlangıç lökosit ve CRP ortalama değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu nedenle ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda başlangıç lökosit ve CRP düzeylerinin mortaliteyi tahmin etmede yetersiz kalacağını düşünmekteyiz.

Laktat yüksekliği, azalmış kapiller dolum ile ilişkilidir; perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin, mikrosirkulatuar fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak sepsiste artmış laktat düzeyi doku hipoksisi yanında artmış glikoliz, karaciğerden

azalmış klirense de bağlı olabilir (77). Tanı anında yüksek serum laktat düzeylerine sahip sepsis hastalarında mortalitenin arttığı üzerinde durulmaktadır (78).

Çalışmamızda hastaların başlangıç laktat ortalama değerlerine bakıldığında ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anındaki serum laktat seviyesi mortaliteyi tahmin etmede yetersizdi.

Sepsis hastalarında ampirik antibiyotik seçiminde olası etkenler, toplum veya hastane direnç paternleri göz önünde bulundurulmalıdır. Ampirik antibiyoterapinin doğru ve uygun seçilmesi ile mortalite ilişkisini inceleyen farklı sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Rello ve ark. (79) 111 bakteriyemik epizodu inceledikleri çalışmada, başlangıçta verilen uygun ampirik antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azaltmadığını ileri sürmüşlerdir. İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 590 bakteriyemik epizod incelenmiş ve uygunsuz ampirik antibiyoterapinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı açıklanmıştır (80). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise sepsis hastalarında uygunsuz ampirik antibiyotik başlanmasının mortaliteyi arttırdığı ileri sürülmüştür (81-83). Yoğun bakımda sepsisli hastalara uygunsuz ampirik antibiyotik başlanması, uygun ampirik antibiyotik başlananlara göre mortaliteyi 8 kat arttırdığı gözlenmiştir (82). Sepsis belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra ilk altı saat prognoz açısından son derece önemlidir. Gram negatif bakterilerle gelişen sepsiste altta yatan hastalık ne olursa olsun uygun ampirik antibiyotik tedavisi ile şok insidansının yarı yarıya azaldığı bilinmektedir (22).

Bizim çalışmamızda; uygun ampirik antibiyotik başlanan hastalarda ölüm görülmez iken uygunsuz ampirik antibiyoterapi alanlarda mortalite %50 bulundu. Çalışmamızda ampirik verilen antibiyotiğin doğru seçilmesi mortaliteyi azaltmıştır ve bu sonuç 2000'li yıllarda yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Yoğun bakıma yatış günü yapılan mortalite tahmini yoğun bakım hekimlerince hasta prognozunun belirlenmesi, araştırmacılar tarafından hastaların sınıflandırılmasında önemlidir. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Yoğun bakım hastalarında hastalık şiddet skorlarının mortaliteyi tahmin etmedeki doğruluk derecesi genellikle yaşayan ve ölen hasta ayrımını yapabilme yetilerine veya gözlenen ile tahmin edilen mortalite arasındaki benzerlik esasına dayanır (84).

Ağır sepsis ve septik şok tanısı ile yoğun bakımda izlenen hastalarda mortalite tahmininde APACHE II, SAPS II, MPM II skorlama sistemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada; APACHE II'nin performansı zayıf; MPM II'nin 24. saat modelinin mortalite tahmin yeteneğini iyi bulunmuştur. Ayrıca MPM II'nin O. saat modelinin SAPS II ve APACHE II'ye

göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (8). Yoğun bakımda 158 ağır sepsis ve septik şok hastasının incelendiği başka bir çalışmada; ilk gün APACHE II, SAPS II, SOFA skorları ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksek saptanmış; mortaliteyi en iyi belirleyen ise SAPS II ve SOFA skoru olmuştur (75). Balcı ve ark. (7) sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmede APACHE II ve SOFA skorunun anlamlı olduğunu; en yüksek anlamlılık düzeyininin ise SOFA skoru ile elde edileceğini savunmuşlardır. Sepsisli hastaların mortalite tahmini ve prognoz takibinde APACHE II'nin kullanılabileceğini düşündüren çalışmalar da vardır (76,85).

Bizim çalışmamızda, yaşayan ve ölenler arasında giriş APACHE II, SOFA; 24 saat sonraki APACHE II, SAPS II, SOFA; 72 saat sonraki APACHE II, SAPS II, SOFA skorları mortaliteyle uyumluydu. Skorların ortalama değerlerine bakıldığında yaşayanlarda giderek azalırken ölenlerde de giderek artmaktaydı. APACHE II, SAPS II, SOFA skorunun farklı zamanlardaki değerlerinin mortaliteyi tahmin etmedeki yerini tespit etmek için cox regresyon analizi yapıldı. Buna göre; 24 saat sonra bulunan APACHE II, SAPS II ile 72 saat sonra bulunan APACHE II'nin mortaliteyi en iyi tahmin ettiği bulundu.

Sepsiste enfeksiyon odakları, hastane ve toplum kökenli oluşuna göre değişmekle birlikte birçok çalışmada solunum sistemi en sık odak olarak görülmektedir (2,86,87).

Alberti ve ark. (67)'nın çalışmasında hem hastane hem de toplum kökenli sepsiste en sık enfeksiyon odağı akciğer; ikinci sıklıkta batın ve sonra üriner sistem enfeksiyonları bulunmuştur. Hastaların %49.2'sinde gram negatif bakteriler, %37.4'ünde gram pozitif bakteriler ve %9.7'sinde mantarlar sepsis etkeni olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada, hastaların %67'sinde üreme tespit edilmiş olup %31.2'si gram negatif, %17.6'sı gram pozitif, %13.4 polimikrobiyal ve %1.7 anaerop, %2.7'si fungaldir (82). Etken mikroorganizmanın tespit edilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bazı çalışmalarda etkenlerin kültürde üreme oranı %45-70 arasında değişmektedir (2,67,86,87).

Farklı çalışmalarda farklı mikroorganizmalar bildirilmekle birlikte son yıllarda batı ülkelerinde gram pozitif bakterilerin sıklığı artmaktadır (86-88).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; en sık enfeksiyon odakları sırayla solunum sistemi, üriner sistem, kan ve batın saptanmış; hastaların %47'sinde gram negatif, %22'sinde gram pozitif bakteriler ve %10'unda mantarlar etken olarak bulunmuştur (74). Hastane kökenli enfeksiyon etkenlerinin sıklığı hastaneler arasında hatta aynı hastanenin değişik birimleri arasında bile farklılıklar göstermektedir. Hacettepe Üniversitesi YBÜ'nde sepsis olgularının %65.9'da gram negatif etkenler tespit edilmiştir (21). Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde en

sık izole edilen patojenler *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *koagülaz negatif Staphylococlardır* (89).

Bizim hastalarımızda hem hastane kökenli sepsiste hem de toplum kökenli sepsiste en sık enfeksiyon odağı akciğerdi. İkinci sıklıkta ise toplum kökenlilerde batın; hastane kökenlilerde üriner sistem tespit edildi. Hastaların 28'inde (%65.1) kültürde üreme olurken en sık endotrakeal aspirattan mikroorganizma elde edildi. Bunların %75'ini gram negatif, %14.2'sini gram pozitif, %3.6 oranında mantar, virüs ve asidorezistan bakteri oluşturmaktaydı. Hastane kökenli sepsis ile izlenen hastalarda en sık acinetobacter ikinci sıklıkta pseudomonas izole edildi. Hastaların izlemi boyunca 13'ünde yoğun bakımdan aldıkları enfeksiyon etkenleri ile en sık akciğer olmak üzere, kateter ve üriner sistem enfeksiyonları eklendi. Bunlardaki etkenler ise %84 gram negatif, %8 gram pozitif; %8 mantar idi. Yoğun bakımda eklenen enfeksiyon etkenleri içinde en sık acinetobacter izole edildi.

Sepsisli hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler birçok çalışma ile belirlenmiştir. Etkilenen organ sayısı, şok, asidoz, altta yatan hastalıkların ciddiyeti, yüksek APACHE II, yetersiz ampirik antibiyotik kullanımı mortaliteyi arttıran nedenler arasında sayılabilir (19,71,90).

On üniversite hastanesinin cerrahi yoğun bakımında takip edilen ağır sepsis hastalarında ileri yaş, malign hastalık öyküsü, gram pozitif bakteri enfeksiyonları, invaziv fungal enfeksiyonlar mortaliteyi arttıran risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (91). Avrupa'da 24 ülkenin katılımıyla gerçekleştirilen araştırmada sepsis hastalarında ileri yaş, şok tablosu, kanser öyküsünün olması mortaliteyi arttırmıştır (86). Ağır sepsis ve septik şok hastalarında; kronik karaciğer ve kalp yetmezliğinin olması, akut renal yetmezlik ve şok gelişmesi ile mortalitenin arttığı gösterilmiştir (92).

Karakurt ve ark. (61)'nın protokole dayalı yaklaşım (APC dışında tüm tedavi rehbere uygun yapılmış) ile tedavi ettikleri 176 ağır sepsis hastasında santral venöz kateter ve organ yetmezliği sayısının artışı mortaliteyle ilişkili faktörler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörlerin tespiti için yaşayan ve ölenler arasında $p<0.05$ olan parametreler ile cox regresyon analizi yapıldı. Sonuçta, hastanın yandaş hastalığı olarak kronik kalp yetmezliğinin olması, septik şok, ampirik antibiyotiğin uygunsuz başlanması, ilk gün renal ve kardiyovasküler yetmezliğin gelişmesi, ilk gün gelişen organ yetmezliği sayısının üç ve üzerinde olması mortaliteyi arttıran faktörler olarak tespit edildi.

Rehberler hastalıklarda tanı ve tedavi girişimlerinin doğru biçimde uygulanmasını; klinik uygulamalarda hekimler arası farklılıkların giderilmesini sağlar. Sepsis tanı ve tedavisi zor; mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu hastaların tedavilerine doğru ve hızlı başlanması hayati önem taşır. Bu hızlı tedavi başlangıcının bilimsel bir dayanağa bağlı olarak bilinçli ve programlı yapılması gerekir. Sonuç olarak; hızlı ve etkin tedavinin yaşamsal önem taşıdığı ağır sepsis ve septik şok hastalarında erken hedefe yönelik tedavi uygulamasını içeren sepsis tedavi protokolü mortaliteyi azaltacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, sepsis tedavi protokolü eşliğinde tedavi edilen ağır sepsis ve septik şok hastalarında sonuçlar gözlemlenerek, mortalite oranı; mortaliteyle ilişkili faktörler, enfeksiyon odakları, etken mikroorganizmalar, skorlama sistemlerinin sepsis hasta mortalitesini tahmin etmedeki yeri araştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Ağır sepsis ve septik şok ileri yaşlarda ve erkeklerde daha fazla görülmektedir.

2. Ağır sepsis ve septik şokta protokole dayalı tedavi sonrasında genel yoğun bakım mortalitesi %23.3 bulundu. Bu sonuç rehber eşiliğinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça iyi bir sonuçtur. Hızlı ve etkin tedavinin yaşamsal önem taşıdığı ağır sepsis ve septik şok hastalarında erken hedefe yönelik tedavi uygulamasını içeren sepsis tedavi protokolü mortaliteyi azaltacaktır.

3. Protokole dayalı tedavi sonrasında ağır sepsiste mortalite %4.3; septik şokta %45 bulundu. Septik şokta mortalitenin yüksek olmasının nedeni bu grubun çoklu organ yetmezliğine sahip ağır hastalardan oluşmasıdır. Bu hastalara uygulanacak hedefe yönelik tedavi stratejileri daha agresif olacak şekilde gözden geçirilmelidir.

4. Hastane kökenli sepsiste mortalite (%25) toplum kökenli sepsise (%21.7) göre daha yüksek olmasına rağmen mortalite açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5. Hastaların komorbid durumlarına bakıldığında hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği olanlarda özellikle septik şok daha ağır seyretmekte ve mortalite artmaktadır.

6. Ağır sepsis ve septik şok hastalarında organ yetmezliği sayısı arttıkça mortalite artmaktadır. Üç ve üzeri organ yetmezliği olanlarda mortalite %47.6'ya çıkmaktadır.

7. Hastalara uygun olmayan ampirik antibiyotik başlanması mortaliteyi arttırmaktadır.

8. Ağır sepsis ve septik şok hastalarında başlangıç CRP, lökosit, laktat seviyeleri mortaliteyi tahmin etmede yetersizdir.

9. Sepsis hastalarında mortaliteyi tahmin etmede APACHE II, SAPS II, SOFA skorlama sistemleri kullanılabilir. Bunlar içinde 24 saat sonraki APACHE II, SAPS II ile 72 saat sonraki APACHE II'nin mortaliteyi en iyi tahmin ettiği söylenebilir.

10. Hastane ve toplum kökenli sepsiste en sık enfeksiyon odağı akciğer tespit edildi.

11. Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli sepsiste enfeksiyon etkenleri içinde en sık gram negatifler izole edildi.

12. Hastaların izlemi sırasında yoğun bakımda sonradan edinilen enfeksiyonlar içinde en sık odak akciğerdi ve en fazla izole edilen mikroorganizma acinetobacter oldu.

13. Hastalarda kronik kalp yetmezliğinin olması, septik şok gelişmesi, ampirik antibiyotiğin uygunsuz başlanması, ilk gün renal ve kardiyovasküler yetmezliğin gelişmesi, ilk gün gelişen organ yetmezliği sayısının üç ve üzerinde olması mortaliteyi arttıran faktörler olarak tespit edildi.

ÖZET

Sepsis, yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. 2008 yılında "Ağır sepsis ve septik şokta tedavi rehberi" yayınlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, rehber temel alınarak hazırlanan sepsis tedavi protokolünün sonuçlarını gözlemleyerek, mortalite oranını, mortaliteyle ilişkili faktörleri, skorlama sistemlerinin sepsis hastalarında prognoz tayinindeki yerini tespit etmektir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Temmuz 2009-31 Aralık 2009 tarihleri arasında ağır sepsis ve septik şok tanısı ile izlenen 43 hasta çalışmaya alındı. Hastalar mortaliteye göre ölen ve yaşayanlar olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi veya ki-kare testi; mortaliteyi etkileyen faktörler cox regresyon analizi ile değerlendirildi.

Hastaların 26'sı erkek, 17'si kadındı. 23'ü ağır sepsis, 20'si septik şok tanısı aldı. Bunların 20'si hastane kökenli, 23'ü toplum kökenliydi. Tedavi sonrası genel mortalite %23.3 bulundu. Septik şok tespit edilen hastalarda mortalite (%45) ağır sepsise (%4.3) göre belirgin olarak yüksekti. Hastane kökenli sepsiste mortalite (%25) toplum kökenli sepsise (%21.7) göre daha yüksek bulundu. Ağır sepsis ve septik şok hastalarında üç ve üzeri organ yetmezliği gelişenlerde mortalite %47.6'ya çıkmaktadır. Skorlama sistemleri içinde mortaliteyi en iyi gösteren 24 saat sonraki akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi II, basitleştirilmiş akut fizyolojik skor II ile 72 saat sonraki akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi II oldu. Hastalarda kronik kalp yetmezliğinin olması, septik şok gelişmesi, ampirik antibiyotiğin uygunsuz başlanması, ilk gün renal ve kardiyovasküler yetmezliğin gelişmesi, ilk gün gelişen

organ yetmezliği sayısının üç ve üzerinde olması mortaliteyi arttıran faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda, rehber eşliğinde yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça düşük bir mortalite oranı elde edilmiştir. Erken hedefe yönelik tedavi uygulamasını içeren sepsis tedavi protokolü mortaliteyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, protokole dayalı tedavi, mortalite

SUCCESS OF PROTOCOL BASED TREATMENT APPROACH IN SEPSIS PATIENTS: A PROSPECTIVE OBVERVATIONAL STUDY

SUMMARY

Sepsis is a common cause of mortality and morbidity. In 2008, ‘‘Treatment guidelines for severe sepsis and septic shock’’ were published. This aim of this study was to observe treatment protocols based on sepsis guideline and to determine mortality rates, factors related with mortality, an also the use of scoring systems predict the prognosis.

43 patients were enrolled to our study, who were treated in Trakya University Medical Faculty, Department of Medical Intensive Care, between July 2009 and December 2009. Patients were grouped as survivors and non-survivors. Mann Whitney U test or chi-square test were used to compare differences between groups, mortality related factors were analyzed using cox regression test.

26 patients were male, 17 were women. There were 23 severe sepsis and 20 septic shock patients. 20 of the patients had hospital related, 23 of the patients had community acquired infections. General mortality rate was %23.3. Mortality rates were significantly higher in septic shock patients (%45), when compared to severe sepsis patients (%21.7). Mortality rates were higher in patiens who had hospital related infections (%25), when compared to patients who had community acquired infections (%21.7). In patients with septic shock and severe sepsis, mortality rates were found to be as high as %47.6, when patients had multiple organ failure (3 or more organs). The scoring systems that were most accurate to predict mortality found to be acute physiology and chronic heath evaluation II at 24 hr, simplified acute physiology score II and acute physiology and chronic heath evaluation II 72hr. Chronic hearth failure, development of septic shock, poor execution of empiric antibiotic therapy, renal and cardiovascular failure at first day and development of multiple organ failure (3 or more) at first day were factors related with high mortality rates.

Our study revealed lower mortality rates, when compared to similar studies published in literature. Early goal directed therapies should be used in these patient groups to reduce mortality rates.

Key words: Sepsis, protocol based treatment, mortality

KAYNAKLAR

1. Alp E, Doğanay M. Sepsis: Tanımlar. Arman D, Uzun Ö (Editörler). Sepsis ve Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. s.9-17.

2. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortaliy from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. Epidemiol Infec 2009;137:1333-41.

3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34(1):17-60.

4. 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(4):455-60.

5. 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(6):764-70.

6. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis septic shock: a before and after study. Crit Care 2009;13(5):167-83.

7. Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi 2005;11(1):29-34.

8. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, Venkatesh S, Al-Shimemeri A. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. Crit Care 2003;7(5):116-22.

9. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatmant of sepsis. N Engl J Med 2003;348(2):138-50.

10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest1992;101(6):1644-55.

11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis Definition Conferance. Crit Care Med 2003;31(4):1250-6.

12. 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(16):1546-54.

13. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemilogy 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(2):R42.

14. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(2):165-72.

15. Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araujo S, Falcao AL, Terzi RG. Multiple organ failure in septic patients. Braz J Infect Dis 2001;5(3):103-10.

16. 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(7):1303-10.

17. Fadıl Vardar. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar. ANKEM Derg 2009;23(ek-2):254-57.

18. Doğanay M. Nazokomiyal sepsis: Önemi ve Tanımlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:179-81.

19. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz? ANKEM Derg 2006;20(Ek2):40-2.

20. Doğanay M. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.621-36.

21. Tanriover MD, Güven GS, Sen D, Ünal S, Uzun Ö. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. Epidemiology and Infection 2006;134(2):315-22.

22. Zarakolu P, Akova M. Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(2):103-8.

23. Tabak F. Enfeksiyon Hastalıklarının Acilleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002;29:333-60.

24. Erol sevim. Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Sepsis Sürveyansı (tez). Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji;2006.

25. Çağatay Atahan A. Sepsis Gelişimini Kolaylaştıran Faktörler ve Sepsis Patogenezi. ANKEM Derg 2006;20(Ek2):43-6.

26. Doğanay M. Sepsis yeni tanımlar ve patogenez. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derg 1996;1(1):3-10.

27. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovasc Res 2003;60(1):49-57.

28. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. Crit Care 2002;6(6):500-8.

29. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? J Pathol 2000;190(3):373-86.

30. Topeli İskit A, Önür Altıntaş ND. Sepsis Tanısı. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(2):85-91.

31. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-73.

32. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H et al. Ischemic skin lesions as a complications of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock. İncidence and risk factors. Crit Care Med 2003;31:1394-8.

33. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000;356:2139-43.

34. Kellum J, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. Crit Care Med 2001;29:1526-31.

35. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288(7):862-71.

36. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999;27(4):723-32.

37. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26(4):645-50.

38. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358(2):111-24.

39. Esmon CT. The protein C pathway. Chest 2003;124(3 Suppl):26-32.

40. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injuriy and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342(18):1301-8.

41. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345(19):1359-67.

42. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354(5):449-61.

43. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocool on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 2004;79(8):992-1000.

44. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellman A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358(2):125-9.

45. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. Intensive Care Med 2002;28(1):29-37.

46. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. Am J Kidney Dis 2002;40:875-85.

47. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. Crit Care Med1991;19(11):1352-6.

48. Kılıç Yusuf A. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz? Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(1):26-31.

49. Rogers J, Fuller HD. Use of daily Acute Physiology and Chronic Healt Evaluation (APACHE) II scores to predict individual patient survival rate. Crit Care Med 1994;22(9):1402-5.

50. Öztürk R. İnfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısı. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymenlar G, Ünal S. (Editörler). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.s.2932.

51. Povoa P. C-reaktive protein: A valuable marker of sepsis. Intensive Care Med 2002;28:235-43.

52. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. Crit Care Med 2002;30(4):757-62.

53. Carson SS, Stocking C, Podsadecki T, Christenson J, Pohlman A, Macrae S et al. Effects of organizational change in the medical intensive care unit of a teaching hospital: a comparison of ‘open’ and ‘closed’ formats. JAMA 1996;276(4):322-8.

54. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345(19):1368-77.

55. 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(2):225-32.

56. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR et al. 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(4):1105-12.

57. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based ‘‘standard operating procedure’’ and outcome in septic shock. Crit Care Med 2006;34(4):943-9.

58. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C et al. Before-after study a standardized hospital order set for the management of septic shock. Crit Care Med 2006;34(11):2707-13.

59. Focht A, Jones AE, Lowe TJ. Early goal-directed therapy: improving mortality and morbidity of sepsis in the emergency department. Jt Comm J Qual Patient Saf 2009;35(4):186-91.

60. Çopuroğlu E. Protokole Dayalı Tedavinin Ağır Sepsis Mortalitesine Etkisi. Tez. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2008.

61. Karakurt Z, Yarkın T, Adıgüzel N, Güngör G, Soğukpınar Ö, Acartürk E. Ciddi Sepsiste Protokole Dayalı Yaklaşım: Bir Yıllık Deneyim. Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongre Özet Kitabı s.4, Antalya, 2007.

62. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344(10):699-709.

63. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL et al. Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin Alfa (Activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005;353(13):1332-41.

64. Gentry CA, Gross KB, Sud B, Drevets DA. Adverse outcomes associated with the use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis and baseline bleeding precautions. Crit Care Med 2009;37(1):19-25.

65. H. Levent Doğanay. Ağır Sepsis Tedavisinde APC Deneyimi. Tez. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.

66. Colpan A, Akıncı E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: a prospective study from a referral hospital in Turkey. Am J Infect Control 2005;33(1):42-7.

67. 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(2):108-21.

68. Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Prognostic factors for nosocomial bacteraemia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital. J Hosp Infect 2005;61(3):219-24.

69. Varpula M, Karlsson S, Parviainen I, Ruokonen E, Pettila. Finnsepsis Study Group. Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. Acta anaesthesiol Scand 2007;51(10):1320-6.

70. Wang JL, Chin CS, Chang MC, Yi CY, Shih SJ, Hsu JY et al. Key process indicators of mortality in the implementation of protocol-driven therapy for severe sepsis. J Formos Med Assoc 2009;108(10):778-87.

71. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. Croat Med J 2006;47(3):385-97.

72. 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(6):R158.

73. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest 2003;123(6):2043-9.

74. Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF-α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2003;16(1):21-4.

75. Silvestre J, Povoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? Intensive Care Med 2009;35(5):909-13.

76. Yılmaz Yücel T. Sepsisli Olgularda Atriyal ve Beyin Natriüretik Peptit, Troponin I, C-reaktif Protein Düzeylerinin Prognostik Değeri. Tez. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.

77. Yapıcı N, Cinel İ. Sepsis Tedavisinde Erken Yaklaşımın Önemi. Türk Anest Rean Der Dergisi 2007;35(6):379-92.

78. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009;37(5):1670-7.

79. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Qintana E, Gurgui M, Net A et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. Intensive Care Med 1994;20(2):94-8.

80. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). Clin Infect Dis 1997;24(3):387-95.

81. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. Crit Care Med 2003;31(2):462-7.

82. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobiyal therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. J Antimicrob Chemother 2008;61(2):436-41.

83. Ibrahim EH, Sherman G, Wards S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118(1):146-55.

84. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M et al. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. Crit Care Med 2002;30(9):2003-13.

85. Günal Ö. Sepsisli Hastalarda Prokalsitonin: Tanısal ve Prognostik Değeri. Tez. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.

86. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Medicine 2006;34(2):344-53.

87. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko TI et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. Intensive Care Med 2007;33(3):435-43.

88. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007;33(4):606-18.

89. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, Tomatır E, Cetin B et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. Intensive Care Med 2003;29(9):1482-8.

90. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcala MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest 2003;123:1615-24.

91. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. Crit Care Med 2007;35(1):2538-46.

92. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med 2004;30(4):580-8.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 / 76
	PROTOKOL ADI	Sepsis Hastalarında Protokole Dayalı Yaklaşımın Başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma.
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Araştırıcıların Kendileri
	FAZI	Gözlemsel Çalışma
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Değişiklik No.su**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.03.2009		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	13.03.2009		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 12 / 06** **Tarih: 25.06.2009**
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Özlem YILDIZ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda** gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	izinli
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E H	E H	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	E H	E H	İzinli
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	E H	E H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	E H	E H	İzinli
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	katılmadı

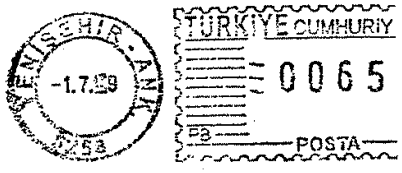
* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
Fakülte Sekreteri

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan

Ek 2





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B.10.0.İEG.0.11.00.01
Konu: Klinik Araştırma

30 Haziran 2009

045600

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
(Etik Kurul Başkanlığına)
EDİRNE

İlgi: Bakanlık evrak giriş tarih 29.06.2009 ve 322000 sayılı yazınız

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU' un sorumlu araştırıcısı ve koordinatörü olduğu "Sepsis hastalarında protokole dayalı yaklaşımın başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma" konulu çalışmaya ait 13.03.2009 tarihli protokolü, gerekçe, amaç, yaklaşım, yöntemler ve 13.03.2009 tarihli bilgilendirilmiş gönüllü olur formu da dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın Bakanlık evrak kayıt 10.06.2009 tarih ve 291466 sayılı yazınızda belirtilen merkezlerde başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmadan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile yıllık bildirim formunun tarafımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin sorumlu araştırmacıya, diğer merkezlere ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Hanefi ÖZBEK
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

Çankırı Cad. 57 Dışkapı - Ulus 06060 ANKARA Telefon: (0312) 309 11 41 - 309 70 94
Faks: (0312) 309 71 18 Ağ: www.iegm.gov.tr

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘‘ Sepsis Hastalarında Protokole Dayalı Yaklaşımın Başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma ’’ dır.

Bu araştırmanın amacı vücudun iltihap kapmasına bağlı tüm organların iflas ettiği bir hastalık olan sepsis hastalarının yoğun bakımda takip edilirken uygulanan tedavi protokolünün sonuçlarını gözlemlemektir. Bu araştırmada size (yoğun bakımda yatan hastanıza) yoğun bakımda uygulanan işlemler dışında ek olarak hiçbir işlem ve tedavi uygulanmayacaktır. Yoğun bakım sorumlu hekiminin kararlarına müdahale edilmeyecektir. Sadece dosyanızdaki tıbbi bilgiler kaydedilecektir. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre yoğun bakımdaki yatışınız boyunca olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı yoğun bakımda takip edilen 43 (kırk üç) sepsis hastasıdır. Çalışma toplam 1 yıl sürecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizin hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

Bu araştırmada sizin için çalışmanın getirdiği ek risk, zarar veya yarar yoktur. Çünkü araştırmacı sadece gözlem yaparak tıbbi bilgilerinizi kaydedecektir. Yoğun bakımda bu hastalara uygulanan işlemler dışında ek olarak hiçbir işlem ve tedavi yapılmayacaktır.

Bu araştırmada tedavide uygulanabilecek, alternatif tedavi ya da işlemler bulunmamaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0533-6325974 no.lu telefondan Dr. Özlem YILDIZ’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca bu araştırma için yoğun bakımda yapılan işlem ve tedaviler dışında ek olarak muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri verilmeyecektir; dolayısıyla bu araştırma kapsamında sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada kayıt için kullanılacak malzemeler (kullanılan hasta formları ve diğer kırtasiye malzemeleri) araştırmacının kendisi tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini arttırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana (bilinci kapalı hastalar için yasal temsilcisine) yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait (veya bilinç kapalı hastalar için yasal temsilcisi olduğum hastaya ait) tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana (yasal temsilcisi olduğum hastaya) yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Hastalığı nedeniyle bilinç kaybı olan hastalar için hastanın yasal temsilcisi olarak çalışmayla ilgili bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları, araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında yasal temsilcisi olduğum hastaya ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Hastalığı nedeniyle bilinç kaybı olan hastalar için yasal temsilcisine çalışmayla ilgili gerekli açıklamalar yapılmış olup ‘‘ tanığın gerekli olduğu durumlarda çalışma ekibinden bağımsız bir kişinin tanıklık etmesi koşuluyla’’ bu belge hastanın yasal temsilcisine ve tanığa okutularak imzalatılmıştır.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, bilinci açık olmayanların yasal temsilcisi,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı: Dr. Özlem YILDIZ
Görevi: Araştırma Görevlisi Doktor
Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı / Edirne
Tel.-Faks: 0533-6325974 0284-2357652
Tarih ve İmza:
.
Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden çalışma ekibinden bağımsız görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Ek 4

SEPSİSDE TEDAVİ PROTOKOLÜ

ACCP/SCCM tanımlarına göre ağır sepsis ve septik şok hastasının yoğun bakıma kabulü

↓

Arter kan gazı bakılır, mekanik ventilatör ihtiyacı varsa entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanır.

↓

Kan, idrar, balgam, yara sürüntüsü vb. düşünülen enfeksiyon odağına yönelik kültür alınarak ampirik antibiyoterapi başlanır.

↓

TA <90/60 mmHg veya ortalama arteryel basınç ≤65 mmHg; laktat ≥4 mmol/lt

↓

Sıvı tedavisi ver: 1000 cc/30 dk kristoloid veya 300-500 cc kolloid veya >20ml/kg/saat

↓

SVB ölç ≤8 mmHg ise: 1000cc/30 dk kristoloid veya 300-500cc koloidi tekrarla ve idrar çıkışı, TA takibine göre sıvı tedavisinin devamını düzenle; SVB ≥8mmHg ise idrar çıkışı ve TA takibine göre sıvı tedavisini düzenle

↓

Başlangıç sıvı yüklemesi sonrası ortalama arteryel basınç (OAB) ölç

↙ ↘

OAB ≥ 65 mmHg

↓

kan laktat düzeyi yüksek veya $ScvO_2$ < %70

↓

Dobutamin 2.5-15mcg/kg/dk başla

doku hipoperfüzyonunu önlemek için

Hb 7-9 ve Hct >%30 tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu ver

↓

OAB <65 mmHg ise dopamin (5-20 mcg/kg/dk) başla

↓

TA <90/60mmHg, OAB <65 mmHg

↓

3*20 mg metilprednizolon, en fazla 7 gün

↓

Her hastaya gerekli ise sedasyon, stres ülser profilaksisi, DVT profilaksisi, kan şekeri ≤150 mg/dl olacak şekilde insülin infüzyonu, gerekli ise diyaliz yapılacak, mekanik ventilatör kullanılıyorsa tidal volüm:6ml/kg, Pplato ≤30 cmH_2O ve PEEP ≥5cmH_2O olacak.

SEPSİS HASTASI OLGU RAPOR FORMU (ORF)

İSİM: YAŞ: CİNSİYET: KG:
ÖZGEÇMİŞ (KOMORBİD DURUM)-OPERASYON(ELEKTİF/NONELEKTİF):

SEPSİS( ) CİDDİ SEPSİS ( ) SEPTİK ŞOK ( ) ORGAN YETMEZLİĞİ:

GELİŞTE CPR YAPILMIŞ MI? EVET ( ) HAYIR()
TOPLUMDAN ( ) HASTANEDEN ( ) ( ) <5GÜN ( ) ≥5 GÜN
ÖNCEDEN KULLANDIĞI ANTB:
A: NB: TA: CVP: DSS / ENTÜBE:
ENFEKTİF ODAK:

ARDS VAR ( ) YOK ( )
EKG SİNÜS ( ) AF ( ) VEA( ) DİĞER ( )

GİRİŞ LAB. PARAMETRELERİ:

HB/HCT		**ÜRE**		**AST**		**AKG/PH**	
BK		**KREAT**		**ALT**		**PO2**	
PLT		**NA**		**T.BIL/DBIL**		**PCO2**	
CRP		**K**		**LDH**		**SAO2**	
SEDİM		**CL**		**T.PRO**		**BE**	
PZ/AKV		**HCO3**		**ALB**		**PaO2/FİO2**	
	GİRİŞ	**24.SAAT**	**48.SAAT**	**72.SAAT**			
PLT							

SERUM LAKTAT İZLEMİ

GİRİŞ	6.SAAT	24.SAAT	48.SAAT	72.SAAT	5.GÜN	ANTB.KESİL.	YB.ÇIKIŞI

İDRAR ÇIKIŞI (ml/h; lt/24h) HEDEF > 0.5 ML/KG/SAAT

GİRİŞ		**6.SAAT**		**24.SAAT**		**HEDEFE ULAŞMA**	

DİALİZ HAYIR ( ) EVET( ) SAYI:

TA/OAB İZLEMİ HEDEF: 90/60mmHg / >65mmHg

GİRİŞ		**6.SAAT**		**24.SAAT**		**HEDEFE ULAŞMA**	

SIVI TEDAVİSİ KRİSTOLOİD( ) KOLLOİD( )

6.SAAT		**24.SAAT**		**48.SAAT**		**72.SAAT**	

SVB TAKİBİ

GİRİŞ	**6.SAAT**	**24.SAAT**	**48.SAAT**	**72.SAAT**	**HEDEF ULAŞ.**

DOPAMİN ( ) SÜRE:
DOBUTAMİN( ) SÜRE:

STEROİD ( ) DOZ: BAŞ./BİTİŞ GÜNÜ: TOPLAM:

ALINAN KÜLTÜR	TARİH	ÜREME	ANTB. DUYARLILIK
KAN			
İDRAR			
ETA VEYA BALGAM			
DİĞER			

AMPİRİK ANTİBİYOTİK/GÜN:
ÜREMEYE GÖRE ANTİBİYOTİK/GÜN:
DVT PROFLAKSİ:
STRES ÜLSER PROFLAKSİ:

KAN ŞEKERİ TAKİBİ	KONVANSİYONEL TEDAVİ	YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ
≤ 150		
151-200		
>200		

HİPOGLİSEMİ VAR ( ) YOK ( )

VERİLEN KAN ÜRÜNLERİ:

	APACHE II	SAPS II	SOFA	CRP	LÖKOSİT
GİRİŞ					
24.SAAT					
72.SAAT					
ÇIKIŞ					
SONUÇ: EX / SAĞ					

SAPS II

KABUL		Kr. hastalık		Glaskow koma skala		Yaş	
						< 40	0
Planlı cerrahi	0	Yok	0	<6	26	50-59	7
Acil cerrahi	8	Metastatik kanser	9	6-8	13	60-69	12
Medikal	6	Hematolojik kanser	10	9-10	7	70-74	15
		Aıds	17	11-13	5	75-79	16
				14-15	0	>80	18

TA (mmHg)		Nabız		Isı		PaO2/ FiO2		Bilirubin (mg/dl)	
<70	13	<40	11	<39	0	<100	11	<4 mg/dl	0
70-99	5	40-69	2	≥ 40	3	100-199	9	4-5.9 Mg/dl	4
100-199	0	70-119	0			≥200	6	≥6 mg/dl	9
>200	2	120-159	4						
		>160	7						

İdrar çıkışı		Üre(mmol/lt)		Lokosit (/mm3)		K mEq/lt	
<0.5lt/24h	11	<10mmol/lt (0.6gr/lt)	0	<1000	12	<3	3
0.5-099lt/24h	4	10-29.9 (0.6-1.79gr/lt)	6	1000-19.000	0	3-4.9	0
≥1lt/24h	0	≥30 (≥1.8gr/lt)	10	≥20.000	3	≥5	3

NA (mEq/lt)		HCO3 (mEq/lt)		Sonuç:
<125	5	<15	6	
125-144	0	15-19	3	
≥145	1	≥ 20	0	

APACHE II SKORU

A.(Fizyolojik Skor)	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Isı (C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32- 33.9	30-31.9	<29.9
Ort Arter Basınç (mmHg)	≥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/dk	≥50	35 -49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
A-aDO2 veya PaO2 a.FiO2≥0.5:A-aDO2 b.FiO2<0.5:PO2	≥500 ……..	350-499 ……	200-349 ….....	……..	≤200 PO2>70	61-70		55-60	<55
PH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Na(mmol/lt)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K(mmol/lt)	≥7	6- 6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Kreatinin(mgr/dl)	≥3.5	2- 3.4	1.5- 1.9		06-1.4		<0.6		
Htc(%)	≥60		50- 59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lokosit/(mm3)x1000	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
HCO3	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Glaskow Koma Skor = 15-GKS									

B.(Yaş)

≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

C. (Kronik Durum Skoru): Eğer hastada şiddetli organ yetmezliği veya immunsüpresyon mevcutsa aşağıdaki gibi puanlama
a.Nonoperatif veya acil postop hastalarda :5 puan b.Elektif postop hastalarda: 2 puan
Organ yetmezliğinin ve immun sistemin suprese durumu hastaneye yatıştan önce var olmalı ve şu kriterlere uymalı
KARACİĞER: Biopsi ile kanıtlanmış siroz,Portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanaması,Hepatik ensefalopati
RENAL:Kronik Dializ KARDİYOVASKÜLER:Klass 4 KKY
SOLUNUM:Şiddetli efor kısıtlamasına neden olan kronik obstrüktif, restriktif, vasküler hastalıklar, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, pulmoner hipertansiyon (>40)
İMMUN SİSTEM:Hasta enfeksiyonlara rezistansı azaltan tedavi almıştır. (immun süpresyon,KT,RT,uzun süreli veya yakın yüksek doz steroid) veya yeterince ilerlemiş (Lösemi,Lenfoma,AİDS) enfeksiyona resistansı baskılayan hastalık olması

GLASKOW KOMA SKORU

GÖZ AÇMA		MOTOR YANIT		SÖZEL YANIT	
Spontan olarak	(4)	Emirlere uyar	(6)	Anlamlı	(5)
Sesli uyaran ile	(3)	Ağrıyı lokalize eder	(5)	Konfüze	(4)
Ağrılı uyaranla	(2)	Fleksör yanıt	(4)	Anlamsız kelimeler	(3)
Yok	(1)	Deserebre fleksiyon	(3)	Anlamsız sesler	(2)
		Deserebre ekstansiyon	(2)	Yok	(1)
		Yok	(1)		

APACHE II SKORU: A: B: C:

SOFA SKORU

SOLUNUM Pao2/Fio2		KOAGÜLASYON PLt *10^3/mm3	
< 400+/- solunum desteği	(1)	< 150	(1)
< 300 +/- solunum desteği	(2)	< 100	(2)
< 200 + solunum desteği	(3)	< 50	(3)
< 100 + solunum desteği	(4)	< 20	(4)
KARDİOVASKÜLER DESTEK		GLASKOW KOMA SKORU	
MAP <70 mmHg	(1)	13-14	(1)
Dopamin <= 5 kg/dk	(2)	10-12	(2)
Dopamin > 5 kg/dk	(3)	6-9	(3)
Dopamin > 15 kg/dk	(4)	<6	(4)
KARACİĞER (bil. mg/dl – micromol /lt		RENAL (Kreatinin mg/dl micromol/lt)	
1.2-1.9	20-32 (1)	1.2-1.9	110-170 (1)
2.0-5.9	33-101 (2)	2.0-3.4	171-299 (2)
6.0-11.9	102-204 (3)	3.5-4.9	300-440 veya <500ml/gün (3)
>12	>204 (4)	>5.0	>440 veya < 200 ml/gün (4)

TOPLAM PUAN: