



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AĞIR SEPSİS VE SEPTİK ŞOKTA ERKEN HEDEFE

YÖNELİK TEDAVİDE PULMONER ARTER

KATETERİZASYON YÖNTEMİ İLE

KONVANSİYONEL YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülseren ALTUNYURT

KAYSERİ – 2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AĞIR SEPSİS VE SEPTİK ŞOKTA ERKEN HEDEFE

YÖNELİK TEDAVİDE PULMONER ARTER

KATETERİZASYON YÖNTEMİ İLE

KONVANSİYONEL YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülseren ALTUNYURT

Danışman

Prof. Dr. Murat SUNGUR

KAYSERİ – 2012

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSU-10-2992 proje kodu ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; tez çalıőmam boyunca, her aőamada yardım aldığım tez danıőmanım Prof. Dr. Murat Sungur'a, çalışma süresince çalışma ile ilgili her konuda baővurduđum Yrd. Doç. Dr. Ramazan Coşkun'a çalışmanın istatistiksel değerlendirmesini yapan Doç. Dr. Aydın Ünal ve Yrd. Doç. Dr. Kürőat Gündoğan'a bizleri yetiőtiren İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma, beraber çalıőtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, kateterlerin yerleştirilmesi sırasında bizimle birlikte çalışan teknisyen Hasan Demir'e, eğitim hayatım boyunca hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan, gülyüzünü, sevgisini, ilgisini eksik etmeyen eőtım Umut Altunyurt'a, hayatımı güzelleőtiren akıllı, sabırlı, güzel kızım Umay'a teőtekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2 SEPSİS TANIM	4
2.3 AĞIR SEPSİS TANIM.....	6
2.4 SEPSİSİN FİZYOPATOLOJİSİ	7
2.5 SEPSİS TEDAVİSİ.....	9
2.6 ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ.....	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM	18
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	19
3.2 DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	19
3.3 PULMONER ARTER KATETERİNİN YERLEŞTİRİLMESİ	20
3.4 MİKS VENÖZ OKSİJEN SATURASYONU (SvO ₂)	21
3.5 KARDİYAK OUTPUT ÖLÇÜMÜ.....	21
3.6 PAK PROTOKOLÜ	22
3.7 SVB PROTOKOLÜ	24

3.8 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	25
3.9 TANIMLAMALAR	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	52
EK-1: APACHE II SKORLAMA SİSTEMİ.....	52
EK-2: SOFA SİSTEMİ.....	54
EK-3: GLASGOW KOMA SKALASI VE SKORU	55
EK-4: HASTA İSİMLERİNİN BAŞ HARFLERİ VE PROTOKOL NUMARALARI.....	56
TEZ ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
APACHE II	: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation II
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time
ARDS	: Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu
Ark	: Arkadaşları
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CD	: Cluster of differentiation
cmH₂O	: Santimetre su
CO	: Kardiyak output
SVB	: Santral venöz basınç
DO₂	: Dokuya oksijen sunumu
DM	: Diabetes mellitus
EHYT	: Erken Hedefe Yönelik Tedavi
ESCAPE	: Evaluation Study of Congestive heart failure and Pulmonary artery catheter Effectiveness
ESICM	: The European Society of Intensive Care Medicine
EÜİH YBÜ	: Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi
FiO₂	: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
HMGB-1	: High Mobility Group Box-1
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği,
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAP	: Sol atrium basıncı
LBP	: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarit
LVEDP	: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
LVEDV	: Sol ventrikül diyastol sonundaki hacmi
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
mg/dL	: Miligram / desilitre
mmHg	: Milimetre cıva
mmol/L	: Milimol / litre
ÇOYS	: Çoklu organ yetersizliği sendromu
OAB	: Ortalama Arter Basıncı

PAC-Man	: Pulmonary Artery Catheters in Patient Management in Intensive care
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PaO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PAOP	: Pulmoner kapiller oklüzyon basıncı
PDH	: Periferik Damar Hastalığı
PEEP	: Pozitif ekspirasyon sonu basınç
rhAPC	: Recombinant Human Activated Protein C
RVEDV	: Sağ ventrikül diyastol sonu volümü
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
SCM	: Sternoklaidomastoid kası
ScvO₂	: Santral venöz oksijen saturasyonu
SD	: Standart deviasyon
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVK	: Santral venöz kateter
SvO₂	: Miks venöz oksijen saturasyonu
VO₂	: Doku tarafından oksijen tüketimi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	28
Tablo 2: Her iki çalışma grubunda altta yatan hastalıklar.....	29
Tablo 3: Hastalardan alınan örneklerin kültür sonuçları.....	30
Tablo 4: Her iki hasta grubu tedavi sonrası verileri.....	33

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1:PAK protokolü uygulama şeması.....	22
Şekil 2:SVB Protokolü uygulama şeması.....	24

ÖZET

Amaç: Sepsis; vücuttaki enfeksiyon veya hasar sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir durumdur. Sepsiste tedavi; altta yatan enfeksiyonun eradikasyonu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesi, organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çok yönlü tedavi şeklindedir. Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) adı altında hipoperfüzyon gözetilerek uygulanan sıvı resusitasyon tedavisinin erken antibiyotik tedavisi ile beraber verilmesi durumunda, mortalitenin ciddi anlamda azaldığı ortaya konmuştur. Ancak EHYT’de kullanılan hemodinamik monitörizasyonda, yöntemlerden hangisinin daha etkin olduğu net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bu çalışmada amaç; ağır sepsis tanısı konan ve iki ayrı EHYT protokolü uygulanan ağır sepsis hastalarında pulmoner arter kateterizasyon yöntemi ile konvansiyonel yöntemin etkinliğini karşılaştırmak, iki grup arasında mekanik ventilatörde kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi ve mortalite açısından fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde (EÜİH YBÜ) Ağustos 2010 ile Ocak 2012 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya ağır sepsis tanısı ile EÜİH YBÜ’ne kabul edilen 29 hasta dahil edildi. Hastalar pulmoner arter kateteri grubu ve konvansiyonel grup olmak üzere ikiye ayrıldı. Gruplar zarf çekme yöntemi ile randomize edildi. Pulmoner arter kateteri grubuna pulmoner arter kateteri (PAK) yerleştirilirken konvansiyonel gruba santral venöz kateter (SVK) yerleştirildi. Ağır sepsis tanısı konan hastalara en geç 12 saat içerisinde, hasta hangi grupta ise o grup için belirlenen tedavi protokolü 72 saat süresince uygulandı. Belirlenen tedavi protokolü tamamlandıktan sonra; iki grup arasında organ yetmezlik düzeyi, yoğun bakım yatış gün sayısı, mekanik ventilasyon uygulanma gün sayısı ve 28 gün sonundaki mortalite oranı açısından fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan iki hasta grubu karşılaştırıldığında; ortalama yoğun bakım yatış gün sayısı, SVK yerleştirilen hasta grubunda 7 (3-65 gün) iken, PAK yerleştirilen hasta grubunda 10 (2-46 gün) olarak saptandı. İstatiksel olarak iki hasta grubu arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.134$). Her iki grupta mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalar karşılaştırıldığında, mekanik ventilatör uygulanma gün sayısı SVK yerleştirilen hasta grubunda 2 (0-65 gün) iken, PAK yerleştirilen hasta grubunda 6 (0-24 gün) olarak saptandı. İki hasta grubu arasında mekanik ventilatör uygulanma gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.112$).

Hastaların çalışmaya dahil edildiği günden başlamak üzere, 28 gün sonundaki mortalite oranları karşılaştırıldığında; SVK yerleştirilen hasta grubunda 8 (%53) hasta kaybedilirken, PAK yerleştirilen hasta grubunda 6 (%43) hasta kaybedildi. İki grup arasında 28 gün sonundaki mortalite oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.424$).

Sonuç: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis tanısı konan ve EHYT protokolü uygulanan 29 hasta üzerinde yürütülen çalışmada PAK yöntemi ile konvansiyonel yöntemin etkinliği karşılaştırılmıştır. Mortalite, yoğun bakımda kalma süresi ve mekanik ventilatör ihtiyacı açısından; iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelime: Erken hedefe yönelik tedavi, ağır sepsis, pulmoner arter kateter, santral venöz kateter.

ABSTRACT

Aim: Sepsis is a condition with high mortality, caused by infection or injury of body. Treatment of sepsis is multifaceted which involves eradication of underlying infection, correction of tissue hypoperfusion, prevention of organ dysfunction. Under the name of Early Goal Directed Therapy (EGDT), in case of applying fluid resuscitation while considering hypoperfusion with early antibiotic treatment, dramatic decline in mortality has revealed. However, it could not be shown clearly that which hemodynamic monitoring method used in the EGDT is more effective. Aim of this study, which performed with two different EGDT protocol applied to 29 severe sepsis patients in Erciyes University Faculty of Medicine Internal Medicine Intensive Care Unit, is to compare effectiveness of pulmonary artery catheterization method and conventional method. Duration of mechanical ventilation, duration of intensive care unit hospitalization and mortality rates between two groups are compared.

Patients and Methods: We enrolled the patients prospectively in Erciyes University Faculty of Medicine Internal Medicine Intensive Care Unit between August 2010 and January 2012. Twenty-nine hospitalized patients in Erciyes University Faculty of Medicine Internal Medicine Intensive Care Unit with diagnosis of severe sepsis were included in study. Patients were divided as pulmonary artery catheter group and conventional group. Groups were randomized by envelope method. Pulmonary artery catheter (PAC) was placed in pulmonary catheter group while central venous catheter (CVC) was placed in conventional group. Within 12 hours after the diagnosis of severe sepsis, specified protocol for patient's group was applied for 72 hours. Then, duration of hospitalization in intensive care unit and duration of mechanical ventilation, mortality rates at the end of 28 days, organ failure were compared in both groups.

Results: Patients in both groups were compared, the number of days of hospitalization in intensive care unit was 7 (3-65 days) at CVC placed group, while at PAC group was 10 (2-46 days). There was no statistically significant difference

($p=0.134$). Duration of mechanical ventilation was determined as 2 (0-65 days) at CVC placed group, while was determined as 6 (0-24 days) at PAC group, there was no statistically significant difference between two groups ($p=0.112$). Mortality rates of patients in study at the end of 28 days was compared, 8 (53%) patients died in CVC placed group, while 6 (43%) patients died in PAC placed group and there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.424$).

Conclusion: Early Goal Directed Therapy applied 29 patients with the diagnosis of severe sepsis in Erciyes University Faculty of Medicine Internal Medicine Intensive Care Unit, effectiveness of pulmonary artery catheterization method and conventional method, mortality rates, duration of intensive care unit hospitalization and duration of mechanical ventilation were compared, no statistically significant difference determined between two methods.

Keywords: Early goal directed therapy, severe sepsis, pulmonary artery catheter, central venous catheter, mixed venous oxygen saturation.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır sepsis ve septik Şok, yoğun bakım ünitelerindeki en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Ağır sepsisten her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde 200.000, Avrupa'da ise 150.000 den fazla kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (1). Sepsiste doku hipoperfüzyonunun majör nedeni, kardiyovasküler sistemde gelişen disfonksiyondur (2). Bu hastalarda eğer doku hipoperfüzyonu hızla geri çevrilmezse multiorgan disfonksiyonunun ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu nedenle, ağır sepsis hastalarına yönelik hazırlanan tedavi protokolleri doku hipoperfüzyonunu önlenmeyi amaçlar. Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) adı altında hipoperfüzyon gözetilerek uygulanan sıvı resusitasyon tedavisinin erken antibiyotik tedavisi ile beraber verilmesi durumunda, mortalitenin ciddi anlamda azaldığı ortaya konmuştur (3). EHYT yaklaşımında esasen hemodinamik optimizasyon amaçlanmaktadır (4). Sıvı ve vazoaaktif ilaçların da kullanıldığı EHYT'de sıvı resüsitasyonunun durumu veya kardiyak outputun sıvı denemesine cevabı, önyükün bilinmesi ile mümkün olabilmektedir (5). Önyük diyastol sonu hacimle oranlıdır. Dolaşımı ve doku oksijenizasyonu yeterli olmayan bu hastalarda; sıvı tedavisi ile kardiyak output optimal düzeye getirilip, dokuların oksijenizasyon ihtiyacını karşılanabilir. Hipoperfüzyonunu düzeltmek için başlangıçta, sol ventrikül önyükü arttırılmalıdır. Sıvı monitörizasyonunda, önyük ölçümleri olan santral dolum basıncı (SVB) ve Pulmoner kapiller oklüzyon basıncı (PAOP) kullanılır. Santral dolum basıncı sağ atrium veya süperior vena kavadan ölçülen basınçtır. Sağ ventrikül önyükü yansıtır. Pulmoner arter kateteri ile ölçülen PAOP sol ventrikül önyükünü yansıtır.

Bu iki yöntemde hemodinamik monitörizasyon amaçlı kullanılmaktadır. Henüz hangi yöntemin daha etkin olduğu net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bu çalışmada amaç; ağır sepsis tanısı konan hastalarda, pulmoner arter kateterizasyon yöntemi ile konvansiyonel yöntemin etkinliğini karşılaştırmak, iki grup arasında mekanik ventilatörde kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, mortalite ve organ yetmezliği açısından fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis; vücuttaki enfeksiyon veya hasar sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir durumdur ve tüm hastane yatışlarının % 2'sini oluşturur (6).

Tüm dünyada bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (1).

Sepsisin yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95'tir ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir. Sepsis insidansı 1979 yılında 73.6/100.000 iken 1987 yılında 175.9/100.000, 2000 yılında ise 240.4/100.000 olarak tespit edilmiştir (7)

Sepsis insidansındaki bu artışın nedeni immunsupresif tedavi kullanımının artması, invaziv yöntemlerin giderek daha fazla kullanılması ve çok fazla miktarda antibiyotik kullanımına bağlı dirençli mikroorganizmaların gelişmesidir. Kanser ve AIDS gibi hastalıkların artışı da sepsis insidansındaki bu artıştan sorumludur (8).

Sepsis, koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde saptanan ölümlerin en önemli nedenidir (9). Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS'ta %6-27, sepsiste %0-36, ağır sepsiste %18-52 ve septik şokta %46-82 arasında bildirilmektedir (10). İngiltere'de yapılan çalışmalarda, Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yapılan başvuruların %27'sini ağır sepsisli hastaların oluşturduğu ve bu hastalar YBÜ yataklarının %33'ünü işgal ettiği tespit edilmiştir (11).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1995 yılında, 7 eyaleti kapsayan ve 6.621.529 hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada 192.980 sepsis olgusu saptanmış ve bu rakamlar göz önüne alınarak yapılan tahminde ABD'de yıllık 751.000 olgunun

olabileceği belirtilmiş, çalışmada ağır sepsis insidansı 3/1.000 kişi ve mortalite oranı %28,6 olarak bulunmuştur (1).

Uluslararası literatürde, ağır sepsisin mortalitesi %30-50 olarak bildirilmiştir (12).

Fransa'da 206 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada, ağır sepsis insidansının 100.000'de 95 olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 65 olarak bildirilmiş ve hastaların %54'ünde en az bir komorbid hastalık tespit edilmiştir. Çalışmada, 30 günlük takip sonrası mortalite oranı %35 olarak saptanmıştır (13).

Avustralya ve Yeni Zelanda 23 yoğun bakım ünitesinde 3 ay boyunca izlenen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ağır sepsis insidansının 100.000'de 77 olduğu saptanmıştır. Çalışmada yaş ortalaması 61 olup en sık enfeksiyon odağı akciğer ve batin kaynaklı bulunmuştur. Hastalardan alınan kültürlerde %58 pozitiflik saptanmıştır (14).

Ağır sepsis kriterine sahip 1028 hasta 28 gün takip edilmiş ve bu hastaların %45'inde şok, %20'sinde böbrek yetersizliği, %19'unda santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu, %12'sinde karaciğer yetersizliği, %10'ünde dissemine intravasküler koagülasyon, %9 'unda ARDS geliştiği gösterilmiştir (15). Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber yoğun bakım ünitelerinde nozokomial bakteremi sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (16).

2.2 SEPSİS TANIM

Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde birtakım standartları belirlemek amacı ile 1991 yılında uzlaşma toplantısı yapmış ve Sistemik İnflamatuar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) terimi tıp literatürüne ilk defa bu toplantı ile girmiştir. SIRS herhangi bir uyarın karşısında vücudun verdiği anormal generalize inflamatuvar reaksiyondur. SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki parametrelerden iki veya daha fazlasının olması yeterlidir (17).

- Ateş > 38.3°C veya < 36.0°C
- Nabız > 90 / dk
- Solunum frekansı > 20/dk

- Lökosit sayısı $> 12.000 \text{ mm}^3$ veya $< 4.000 \text{ mm}^3$ veya lökosit formülünde $> \% 10$ immatür nötrofil

1992 - 2002 yılları arasında SIRS tanımını kullanan 800 çalışma yayınlanmıştır (18).

SIRS kavramının bu kadar yaygın kullanılmasına rağmen yapılan çalışmalarda sepsis tanısı konan bazı hastaların bu kriterleri karşılayamadığı; kriterler karşılanırsa bile kriterlerin yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar için yeteri düzeyde özgül olmadığı saptanmıştır (19).

SIRS kriterleri birçok hastalıkta hatta ayaktan tedavi gören hasta grubunda bile görülebilir. Bu nedenle 2001 yılında uluslar arası sepsis tanımları konferansı tekrar yapılmış ve bu toplantıda enfeksiyona sistemik inflamasyon yanıt belirteçleri eklenmiştir (18).

İnflamasyon Belirteçleri

- Lökositoz (beyaz küre sayımı $> 12.000/\text{mm}^3$)
- Lökopeni (beyaz küre sayımı $< 4000/\text{mm}^3$)
- Normal beyaz küre sayımı ve immatür formlarının $\%10$ 'dan fazla olması
- Plazma C-reaktif protein $> 2 \text{ SD}$
- Plazma prokalsitonin $> 2 \text{ SD}$

Şüphelenilen ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığında SIRS gelişimi sepsis olarak adlandırılır (20).

Şüpheli enfeksiyon; enfeksiyonun varlığını düşündürecek, güçlü klinik bulguların olmasıdır. Pnömoni, kolanjit, kolesistit ve cerrahi yara, deri enfeksiyonlardaki bu klinik bulgular örnek olarak verilebilir (20).

Kanıtlanmış enfeksiyon ise; kültür, gram boyama, doku boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ya da herhangi bir yöntemle alınan örnekte patojenin tanımlanmış olmasıdır (20).

2.3 AĞIR SEPSİS

Ağır sepsis; sepsisle beraber bir ya da daha fazla akut organ fonksiyon bozukluğunun olmasıdır. Hastalarda, sepsisle ilişkili olarak aşağıda tanımlanan akut organ fonksiyon bozukluklarından en az birinin gözlenmiş olması gereklidir (20).

Kardiyovasküler: Sepsis dışında başka bir neden olmaksızın ortaya çıkan hipotansiyondur. Sistolik arter basıncının (SAB) ≤ 90 mmHg olması, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az bir saatlik süre için ortalama arter basıncının (OAB) ≤ 65 mmHg olması, başlangıçtan itibaren SAB'de > 40 mmHg'lik düşüş gözlenmesi, SAB'nı ≥ 90 mmHg veya OAB'ı ≥ 65 mmHg düzeyinde koruyabilmek için vazoaaktif bir ajana gereksinim duyulmasıdır (20).

Pulmoner: Sepsise bağlı akut akciğer hasarı ve bu durumla ilişkili ciddi hipoksemdir. $PaO_2 \leq 70$ mmHg veya $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ 'dür (20).

Renal: Ortalama idrar miktarının yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen 1 saat için < 0.5 mL/kg/s veya < 700 mL/24 saat olması veya ağır sepsise bağlı olarak renal replasman tedavisine gereksinim duyulmasıdır (20).

Hematolojik: Trombositopeni veya trombosit sayısında son 3 gün içinde kaydedilen en yüksek değerde gözlenen %50 oranındaki azalma olmasıdır (20).

Açıklanamayan metabolik asidoz: Kan pH değerinin ≤ 7.30 olması veya baz açığının ≥ 5.0 mEq/L düzeyinde gözlenmesi ve/veya plazma laktat düzeyinin normal üst sınır değerinin > 1.5 katı olmasıdır (20).

Nörolojik: Ensefalopati varlığını gösteren bir bulgunun olmasıdır (20).

Hepatik: Serum bilirübin değerlerinin belirgin düzeyde artması veya karaciğer enzimlerinin normalin iki katından daha çok artması, total bilirübin > 4 mg/dl olmasıdır (20).

Septik şok ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon veya hipoperfüzyon bulgularının devam etmesidir (20).

2.4 SEPSİSİN FİZYOPATOLOJİSİ

Sepsiste; enfeksiyona karşı konakçının aşırı ve düzensiz yanıtı mevcuttur. Klinik bulgular; ateş, bilinç bulanıklığı, geçici hipotansiyon, idrar miktarında azalma veya nedeni açıklanamayan trombositopeni şeklinde ortaya çıkabilir. Eğer tedavi edilmezse multiorgan yetmezliği ve tedaviye yanıtız hipotansiyon gelişebilir. Sepsiste olguların yaklaşık yarısında kültür pozitifdir. Etyolojik açıdan bakılınca 1979-1987 yılları arasında gram negatif bakteriler daha yüksek orandayken, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır 2000 yıllarında gram pozitif bakterilerin oranı %52.1; gram negatif bakterilerin oranı %37.6 olarak saptanmıştır (7,21).

Gram negatif bakteriler normalde bağırsakta yaşarlar. Sepsiste, kan ve bağırsak arasındaki bariyerde bozulma olması nedeni ile bakteriler kana geçebilir (bakteriyel translokasyon). Gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) sepsis patogeneğinde önemlidir. LPS üç farklı yapıdan oluşur. O-poli-sakkarid zinciri molekülün dış yüzeyindedir, tek başına inflamatuvar reaksiyon oluşturamaz sadece immünglobulin M (IgM) sentezine neden olur. LPS'nin orta kısmında hegzoz ve heptoz şekerler vardır. Lipid A kısmı ise LPS'nin bakteri duvarına yapışmasında önemli bir rol oynar. Endotoksin, bakteriyel lizis sırasında açığa çıkar ve LPS Binding protein (LBP) ile opsonize olur. LPS-LBP-CD 14 kompleksi de makrofaj membranından çeşitli sinyallerle sitokin salınımına neden olur. Endotoksin salınımından dakikalar sonra IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , İnterferon- γ , "High Mobility Group Box-1" (HMGB-1) gibi sitokinler salınır ve bu sitokinler sepsis patogeneğinde majör rol oynar (22).

Gram pozitif bakterilerde endotoksin yoktur, ancak hücre duvarında peptidoglikan ve lipoteikoik asit mevcuttur. Peptidoglikan ve lipoteikoik asit hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak proinflamatuvar özellik gösterir ve LPS'ye göre etkinlikleri çok daha azdır (23).

Peptidoglikan ve teikoik asit alternatif kompleman yolunu aktive eder ve makrofajlardan IL-1 salınımını stimüle ederler (24). Antiinflamatuvar mediatörlerle (IL-4, IL-10, IL-13) ile inflamatuvar mediatörler arasındaki denge bozukluğu sepsisteki patogeneğden sorumludur (25).

TNF- α , IL-1, IL-6, HMGB-1 gibi sitokinlerin sepsis ve septik şoktaki kardiyovasküler bozukluk ve organ yetmezliğinde rol oynadığı gösterilmiştir (26). TNF ve IL-1; LPS ortaya çıktıktan sonra, 30 ile 90 dakika içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, salınımına neden olurlar. Sepsiste; hastalar genelde geç dönemde tedavi aldığı için, tedavide erken dönemde aktive olan sitokinlerin blokajı yarar sağlamaz. HMGB-1, makrofajlarda üretilen sitokindir ve sepsisin geç evrelerinde salınır. HMGB-1'in bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilmiştir (27).

Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Hastaların %30-50'sinde dissemine intravasküler koagülasyon gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür (28). Koagülasyon yollarını doku faktörü ve LPS aktive eder. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder ve protrombinden trombin, sonrasında da fibrinojenden fibrin oluşur. Oluşan fibrin küçük kan damarlarında tıkaçlara dolayısıyla doku hipoperfüzyonu ve organ yetmezliğine neden olur. Özellikle IL-1 ve IL-6, koagülasyonu güçlü bir şekilde tetikler. Sepsiste ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt kontra inflamatuvar sitokinlere önlenmeye çalışılır. IL-10 anti inflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Sepsiste; inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında, normalde var olan denge bozulur. Septik hastalarda, bağışıklığın baskılanmasının bir nedeni de lenfosit apoptozisinin mevcut olmasıdır (29). Sepsiste hastalar genellikle lenfopeniktir, özellikle "B lenfosit" ve "CD4 lenfosit" subgruplarında azalma görülür (30).

Çoklu organ yetmezliği sepsiste ölümlerin en önemli nedenidir (31). Genelde başlangıçta tek organ yetmezliği gelişir ancak sepsis nedeni ortadan kaldırılamazsa tekli organ yetmezliği çoklu organ yetmezliğine dönüşebilir. Her bir organ yetmezliği için ölüm riski %15-20 oranında artmaktadır (32). Multiorgan yetmezliğinde; fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon gelişir. Platelet aktive edici faktör (PAF), histamin gibi vazoaktif ajanların mikrovasküler homeostazı bozması; doku oksijenizasyonun bozulmasında temel nedendir. Nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuda doğrudan hasar oluşturur. Artmış nitrik oksit sentaz enzimi; nitrik oksit yapımını aşırı derecede artırır bu da vasküler instabiliteye ve miyokard depresyonuna neden olur (33). Sepsiste hızla gelişen ve bir müddet sonra geri dönüşümü olmayan bu

mekanizmaların klinik bulgularının erken fark edilmesi ve tedaviye bir an önce başlanması, hayat kurtarıcı olacaktır.

2.5 SEPSİS TEDAVİSİ

Sepsiste tedavi; altta yatan enfeksiyonun eradikasyonunu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesini, organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çokyönlü tedavi şeklindedir. Enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde ilk yapılması gereken kültürlerin alınması ve erken profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'dur (34). Nozokomiyal sepsiste ise en sık; *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokok, Enterococcus türleri, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida* türleri etkindir (34).

Sepsiste uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (35). Ampirik antibiyotik tedavisi için doku penetrasyonu iyi olan bir veya daha fazla antibiyotik seçilmeli; antibiyotik seçimi toplum ve hastanedeki duyarlılık tipine göre yapılmalıdır. Yapılan tedavi, 48-72 saat sonra değerlendirilmeli, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre tedavi süresi belirlenmelidir (36). Hastaya antibiyotik tedavisi başlanırken bir yandan da enfeksiyon kaynağının kontrolü yapılmalıdır. Tespit edilen enfekte sıvının drenajı, enfekte dokunun debridmanı ve enfeksiyon kaynağı olan cihaz ve yabancı cisimlerin çıkartılması tedavinin başarısı açısından oldukça önemlidir. Enfeksiyon kaynağını ortaya çıkarmak için radyolojik tetkiklerden yararlanılmalıdır. Antibiyotik tedavisi tek başına yeterli değildir, bozulan doku hipoperfüzyonunun en kısa zamanda sıvı resüsitasyonu ile düzeltilmesi gerekir. Dolaşımı ve doku oksijenizasyonu yeterli olmayan bu hastalarda; sıvı tedavisi ile kardiyak outputu optimal düzeye getirmek, doku oksijenizasyon gereksinimini karşılayabilir. Hipoperfüzyonunu düzeltmek için başlangıçta, sol ventrikül önyüğü dolayısıyla atım volümü artırılmalıdır. Sıvı tedavisi; doku perfüzyon bozukluğu bulguları gözlemlendiğinde vakit kaybedilmeden başlanmalı ve hemodinamik monitörizasyon ile tedavinin etkinliği değerlendirilmelidir (37).

Tedavide; sıvı resüsitasyonunun gerekip gerekmediği veya ne kadar sıvı verilmesi gerektiği önyüğün bilinmesi ile mümkündür (5). Önyük yani sistol öncesi gerilme;

diyastol sonu hacimle oranlıdır. Bu nedenle, sol ventrikül diyastol sonu hacim kardiyak outputun en önemli belirleyicisidir (5). Önyük kontraksiyon öncesi kas liflerinin uzunluğunu belirleyen pasif yüküdür ve diyastol sonundaki ventrikül hacmi (LVEDV) yansıtır. Kan basıncı, idrar çıkışı, juguler venöz dolgunluk, cilt perfüzyonu ve deri turgoru gibi bulgular yoğun bakım hastalarında güvenilir değildir (38). Sıvı monitörizasyonunda, önyük ölçümleri olan SVB ve PAOP kullanılır. PAOP sol kalp dolumunu, SVB ise sağ kalp dolumunu gösterir.

SVB sağ atrium veya süperior vena kavadan (SVC) ölçülen basınçtır. Sağ atrial basınç sağ ventrikül diyastol sonu volümünü (RVEDV), RVEDV de önyüğü yansıtır. Dolayısı ile SVB, hacim değil basınç ölçümüdür. SVB monitörizasyonu için, eksternal veya internal juguler ven, subklavian ven daha nadiren de femoral ven kullanılabilir. Ancak venöz tromboz eğilimi olan hastalarda, tromboza eğilimin artması nedeni ile femoral ven çok kabul görmez (39). SVB ölçümü için yapılan kateterizasyon işlemi sırasında birtakım komplikasyonlar gelişebilir. Deneyimsiz kişiler tarafından yerleştirilen SVB kateterizasyonunda %11 olan komplikasyon oranı, deneyimli kişilerde %5.4'e kadar düşebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık görülen komplikasyonlar; artere girme %2.8-9.9; pnömotoraks %0.8-1.7; hematom %1.1-4.4; hemotoraks %0.8; aritmi %0.8 olarak bildirilmiştir (40). Süperior vena kava perforasyonu %67 mortalite taşıırken, sağ ventrikül kateterizasyonu %100 mortalite taşır (40).

PAOP; pulmoner arter kateteri kullanılarak ölçülür. Pulmoner arter kateteri sağ kalbin kateterizasyonu ile sol kalbin basınçlarını tahmin etmek için dizayn edilmiştir. 1997 yılında PAK ile ilgili olarak bir konferans düzenlenmiş ve PAK endikasyonları ortaya konmuştur (41).

Pulmoner arter kateterinin kullanım endikasyonları aşağıda sıralandığı gibidir:

- Komplike miyokard enfarktüsü
- Konjestif kalp yetmezliğinde cevapsızlık
- ARDS
- Kardiyojenik pulmoner ödem
- Akut akciğer hasarı
- Preoperatif kardiyovasküler değerlendirme
- Yeterli sıvı tedavisine cevapsız şok

- Yeterli sıvı tedavisine cevapsız oligüri
- İnvasküler volümün kardiyak fonksiyona etkisini ortaya koyma.

Pulmoner arter kateteri, 110 cm uzunluğunda ucunda balon olan bir kateterdir. Kateterin ucundaki balon, kateterin ilerletilmesi sırasında vasküler yapılara zarar verilmesini önlemek için dizayn edilmiştir. Kateter yerleştirilirken kateter ucu sırası ile süperior vena kava, sağ atrium, triküspid kapak, sağ ventrikül ve pulmoner artere doğru ilerler. Kateter ilerletilirken basınç ölçümleri monitörden izlenir. Kateter ucu pulmoner artere ulaştığında ve balon kan akımını tamamen durdurduğunda; PAK'nin pulmoner arterde oluşturduğu basınç dalgasının sistolik bileşen aniden kaybolur, oluşan dalga PAOP'e aittir ve genellikle pulmoner arter diyastolik basıncına eşdeğerdir. Pulmoner venöz sistem venöz kapak içermez. Bu nedenle PAK ile ölçülen PAOP, sol atrium basıncını (LAP), sol atrium basıncı da sol ventrikül diastol sonu basıncını (LVEDP), sol ventrikül diastol sonu basıncı da sol ventrikül diastol sonu volümünü (LVEDV) gösterir.

Akciğerde alveoler, arteryel, venöz basınçların ilişkisine göre üç bölge bulunmaktadır (West zone 1, 2 ve 3). Birinci bölgede kan akımı yoktur ve alveoler basınç arteryel ve venöz basıncın üstünde olduğu için pulmoner damarlar kollabe olur. İkinci bölgede intermittant akım mevcuttur, arteryel basınç alveoler ve venöz basıncı geçer. İkinci bölgede venöz basınç alveolar basınçtan yüksektir. Üçüncü bölgede sürekli kan akımı vardır ve arteryel ve venöz basınç alveoler basıncın üstündedir. Sol atriumun altında kalan bölgenin fizyolojik olarak üçüncü bölge olduğu varsayılmaktadır. PAK'ın sol atriumu gösterebilmesi için üçüncü bölgede olması gerekir. Diyastolün sonunda aort ve pulmoner kapaklar kapalı, mitral kapak açıkken pulmoner kapaktan aort kapağına kadar bir sıvı kolonu oluşmaktadır, normal pulmoner vasküler rezistans varlığında eşitlenme için yeterli zaman olduğundan; bu sıvı kolonunda basınç farkı ve akım yoktur. Bu eşitlik hiçbir noktada bozulmasa PAOP sol ventrikül ön yükünü doğru yansıtır.

$$\text{Önyük} = \text{LVEDV} = \text{LVEDP} = \text{LAP} = \text{PAOP}$$

PAK ile sol ventrikül arasındaki sıvı kolonunda obstrüksiyon varsa bu eşitlik bozulabilir. Kalp hızı 115/dakikadan fazla olduğunda veya pulmoner vasküler rezistansın arttığı durumlarda (hiperkarbi, hipoksi, pulmoner emboli, KOAH) diyastolde eşitlenme için yeterli süre olmadığı için PAEDP > PAOP'dir.

Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon nedeni ile gelişen solunum yetmezliğinde PAOP > LVEDP'dir. PAK ile sol atrium arasındaki sıvı kolonunu bozmayacak PEEP

düzyini akciğer kompliyanı belirler. PEEP < 10 cmH₂O iken, PA basınçları çok etkilenmezken daha yüksek değerlerde PEEP varlığında veya venöz dönüş azaldığında üçüncü bölge ikinci veya birinci bölgeye benzeyebilir.

Miks venöz oksijen saturasyonu; vena cava süperior, vena cava inferior ve koroner sinüslerden gelen kanın bileşkesidir. Pulmoner arterden alınır. Arteriyel kanla dokulara sunulan O₂ miktarı ile dokuların O₂ tüketimi arasındaki dengeyi, daha doğrusu dokuların perfüzyonundan sonra kanda kalan O₂'yi yansıtır. Normal değer %65-75'dir. Eğer dokuya oksijen sunumu (DO₂) ve doku oksijen tüketimi (VO₂) dengedeysen, anaerobik metabolizma en az çalışır. Sepsiste doku oksijenizasyonunun bozulması kanın oksijen değişimi olmadan venöz dolaşıma dönmesi nedeni ile miks venöz oksijen saturasyonu (SvO₂) yüksek bulunabilir. Sadece yüksek veya normal SvO₂ değerleri yeterli resüsitasyonu göstermez. Sepsiste düşük SvO₂ değerleri dokulara oksijen sunumunun yetersiz olduğunu gösterir ve genelde SvO₂ değerleri düşük veya normaldir. SvO₂ değerleri tüm hemodinamik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Normal ya da yüksek değerler, yeterli resüsitasyonu göstermeyebildiği gibi, düşük değerler dokulara oksijen sunumunun arttırılmasını sağlayacak tedavinin bir an önce başlaması gerektiğini gösterir (42).

Pulmoner arter kateterinin uç kısmında kardiyak output ölçümü yapabilecek termistör mevcuttur. Kardiyak output (CO) birim zaman başına kalbin pompaladığı kan hacmidir ve atım hacminin kalp hızıyla çarpılmasıyla hesaplanır. Yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için kardiyak outputun belirli bir seviyede olması önemlidir. Sepsiste sıvı monitörizasyonunun önemi; aşırı sıvı yüklenmesini, yetersiz sıvı verilmesini önlemek , kardiyak outputu optimal düzeye tutmak, dolayısıyla dokuların oksijenizasyon ihtiyacını gidermektir. Sıvı monitörizasyonunu içeren EHYT protokolünün uygulanması ile daha az şiddetli organ disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (4).

Sepsiste sıvı resüsitasyonunda, önemli olan hangi sıvının kullanıldığından çok kullanılan sıvı miktarıdır. Kristaloidler, kolloidlerle aynı yanıtı elde etmek için kolloidlere göre daha fazla miktarda uygulanır. Yine kristaloidler ekstravasküler alana kaçaçağı için, ödeme yol açma riskleri vardır. Kolloid ve kristaloidlerin karşılaştırıldığı 6997 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada; kristaloid (serum fizyolojik) veya kolloid (%4 albumin) arasında mortalite yönünden fark saptanmamıştır (43). Septik şok hastalarında albümin ve HES (hidroksi etil starch) solüsyonlarıyla yapılan tedavide; jelatin ve laktatlı ringer solüsyonları ile yapılan

tedaviye göre daha yüksek kalp debisi, oksijen sunumu ve daha düşük laktat seviyelerinin ölçülmüş ancak sıvı seçiminin sonucu etkilemediği gösterilmiştir (44). Günümüzde kristaloid veya kolloidlerin birbirlerine üstünlüğü olmadığı kabul edilmiştir (45).

Sıvı resüsitasyonu ve monitörizasyonunu içeren algoritma bağımlı çalışmalarla sepsiste önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (46, 47).

Septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonun, dolma basınçlarını takip etmek kaydı ile 20-30 dakikada 500-1000 ml kristaloid veya 300-500 mL kolloid verilmesi şeklinde olması önerilmektedir (42).

Sıvı resüsitasyonu ile yeterli kan basıncı sağlanamayan, sıvı resüsitasyonuna rağmen yaşamı tehdit eden hipotansiyonu olan hastalarda, santral venöz basınç hedef düzeyine ulaşılmasına rağmen hasta hala hipotansifse (OAB<65 mmHg) vazopressör bir ajan verilmelidir. Vazopressör dozu ortalama arter basıncı 65-70 mm Hg civarında tutulacak şekilde ayarlanmalıdır (45). Septik şokta hipotansiyonun düzeltilmesinde ilk seçilecek ajan norepinefrin veya dopamindir. Norepinefrin daha güçlüdür ve hipotansiyonun düzeltilmesinde daha etkin olabilir. Dopamin sistolik fonksiyonu sınırda olan hastalarda yararlı olabilir ancak daha fazla taşikardi yapar ve aritmojenik etkisi görülebilir. Ciddi sepsiste böbrek korunmasına yönelik düşük dozda dopamin kullanılması önerilmemektedir (47, 48). Norepinefrin ve dopamine yeterli cevap alınamazsa epinefrin kullanılabilir (37).

Sepsiste; gelişen miyokardiyal disfonksiyonu; kardiyak debi artışı ile kompanse etmeye çalışılır. Ancak dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda bu artış olamayacak ve düşük kardiyak debi miyokardiyal depresyonu daha da arttıracaktır (49).

Miyokard disfonksiyonu; yüksek kardiyak dolum basınçları ve düşük kardiyak output ile desteklenmişse inotrop ajan verilebilir (37). Hastalarda ortalama arter basıncı, santral venöz basınç ve oksijen saturasyonu hedef düzeye ulaştığı halde santral venöz kan gazı değeri %70'in altında ise taşınan oksijen kapasitesini arttırma amacı ile eritrosit süspansiyonu verilmeli, hematokrit değeri %30'un üzerine çıkarılmalıdır (37).

Dobutamin de sepsis hastalarında önerilir ancak son yıllarda artmış miyokard O₂ tüketimine neden olması, tolerans gelişim sıklığı, beta blokerlerle birlikte

kullanıldığında inotropik etkinin belirgin azalması nedeni ile kullanımını azalmıştır (50).

Fosfodiesteraz inhibitörü olup vazodilatör ve inotropik etkili levosimendan'ın septik hastalarda kullanımıyla ilgili araştırmalar artmıştır(51). Dobutaminle kıyaslandığında levosimendan'ın pulmoner arter oklüzyon basıncını daha fazla düşürdüğü, kardiyak indeksi, idrar çıkışını ve gastrik mukozal perfüzyonu arttığı saptanmıştır (52).

Sepsiste; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen, yeterli kan basıncı oluşturmak için vazopressör gerekiyorsa, steroid tedavisi verilebilir (37). Bir saat boyunca sıvı resüsitasyonu ve vazopressörlere rağmen, ortalama arter basıncında hedef düzeye ulaşılamadıysa steroid kullanılması önerilirken, sıvı ve vazopressörlere yanıt varsa kullanılmamalıdır (37).

Kortikosteroidlerin septik şokta yüksek dozda kullanımlarının mortaliteyi azaltmadığı, aksine sekonder enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (53).

Uluslararası 499 hasta üzerinde yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada; mortalite üzerinde steroidlerin yararı olmadığı, steroidlerin, şoku sadece erken dönemde geri çevirdiğı gösterilmiştir (54).

Sepsiste antibiyotik tedavisi, sıvı resüsitasyonu ve steroid tedavisi yanında glisemik kontrolün sağlanmasının da önemi büyüktür. Glisemik kontrolün endoteli koruduğı, sistemik inflamasyonda azalma oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3).

Ancak 2009 yılında yoğunbakım ünitesinde tedavi gören 6.104 hasta üzerinde yapılan NICE-SUGAR çalışmasında yoğun insülin tedavisinin; hastanede kalış süresini, mekanik ventilasyonda kalma süresini etkilemediğı gösterilmiştir. Çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış; yoğun insülin tedavisi alan grupta kan şekeri 81-108 mg/dl arasında tutulurken konvansiyonel grupta kan şekeri 180 mg/dl altında tutulmuştur. Çalışmanın sonunda 90 günlük mortalitenin yoğun insülin tedavisi alan grupta daha yüksek olduğı gösterilmiştir (55).

Sepsiste çoğı zaman akciğer hasarı mevcuttur. Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda; yüksek plato basınçlarına (>30 cm H₂O) yol açacak yüksek tidal volümlerden (>6 ml/kg) kaçınmalıdır. Gerekirse bu değerleri düşük düzeyde tutmak için hiperkapniye izin verilebilir ancak ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) uygulanmalıdır. Ventilatördeki

hastalarda; ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi için kontraendikasyon yoksa yatak başı 30° yükseltilmelidir. Ventilatörden ayırma “weaning”, spontan solunum deneme protokolleri, ekstübasyon kriterlerine uygun olarak yapılmalıdır (37).

Ağır sepsisteki tüm hastalara stres ülser proflaksisi ve kontraendikasyon yoksa derin ven trombozu proflaksisi uygulanmalıdır (37).

2.6 ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

Sepsis kılavuzlarındaki protokolleri algoritma içerisinde uygulamanın mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (3). Protokollere dayalı yaklaşım özellikle sepsisin erken döneminde önemlidir. Protokoller hasta acil servise başvurduğu andan itibaren başlanarak zaman kaybetmeden uygulanmalıdır (47). Bu paketler üzerinde yapılan bir araştırmada, ilk altı saatlik pakete uyum sağlayan hastalarda ölüm oranı %23 iken, kontrol grubunda %49, yirmidört saatlik uygulamada ise; ölüm oranları protokol grubunda %29 iken, kontrol grubunda %50 olarak bulunmuştur (56).

Rivers ve arkadaşlarının 263 ağır sepsis olgusunda yaptığı çalışma sepsis tedavisinde büyük ses getirmiştir (3). Rivers ve ark. acil servise başvuran ağır sepsis ve septik şok hastalarına; başvuru sonrası ilk altı saatlik sürede sıvı replasmanı, eritrosit transfüzyonu ve inotropik ajan kullanımını içeren erken hedefe yönelik tedavi protokolü uygulamışlardır. Çalışmada süperior vena cava oksijen saturasyonunun (ScvO₂) %70 altında olduğu değerlerde, oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengede bozukluk olduğu kabul edilmiş yani doku hipoksisi olduğu varsayılmıştır. Yeterli santral venöz basınca ulaşıldığı halde eğer halen ScvO₂ < %70 ise EHTY protokolü tekrar uygulanmıştır. Eğer hematokrit değerleri %30'un altında ise hastalara bu değerlerin üzerine çıkacak şekilde eritrosit transfüzyonu verilmiştir. Eritrosit desteğine rağmen hala ScvO₂<%70 ise inotropik tedaviye başlanmıştır. Çalışmanın sonunda EHYT uygulanan hastalarda 28 günlük mortalitenin %16 oranında düştüğü bildirilmiştir (4).

Klinik rehberlerin, “Institute of Medicine” tarafından yapılan tanımlamasına göre rehberler, klinisyenlere uygun hasta başı tedavi vermede yardımcı olmak için hazırlanan sistematik bildirilerdir. Klinik rehberlerin uygulamaya girmesi ile bu rehberleri düzenleyen, uygulayan, konuyla ilgili yoğun çalışmaları olan klinisyenlerin bilgilerinden daha kolay faydalanılmıştır (57).

Klinik rehberlerin kullanımı hasta tedavilerinin gelişimi için iyi bir seçenektir (58). Ancak bu rehberlere dayalı tedavilerde rehberlere uyumdaki gecikmeler, bir diğer önemli sorundur. Amerika’da yapılan çalışmalar; en acil tedavi edilmesi gereken, hayatı tehdit eden durumlarda bile, uygulanan tedavilerde gecikmelerin sık olduğunu göstermiştir (59). Hekimlerin sepsisin erken teşhisi ve tedavisi hakkında bilgilendirilmeleri önemlidir. Yoğun bakım sorumlu hekimlerinin bu konuda bilgilendirilmesi ile sepsisli hastaların yaşam sürelerinin arttığı gösterilmiştir (60).

Avrupa ve Amerika’da randomize olarak seçilen yoğun bakım sorumlu hekimleri ve çalışma zamanının en az %50’sini yoğun bakımda geçiren 1058 klinisyen ile çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan hekimlere telefonda sepsis ile ilgili soru sorulmuş ve hekimlerin %67’sinin sepsisin yayınlanmış uzlaşma tanı kriterlerini tanımlayamadıkları gösterilmiştir (61). Kompleks bir hastalık olan sepsiste hastaların teşhisi geciktiği için tedavide geç kalınmaktadır. Özellikle sepsis gibi yüksek mortalite ile karşımıza çıkan hastalıklarda toplumsal varyasyonların ve klinik semptomların iyi bilinmesi klinisyenlerin hata yapmasını azaltmaktadır (62).

Sepsis tedavi rehberi ile ilgili çalışmaların ilki, 2005 Kasım’da İngiltere’de yapılmıştır. İngiltere’de iki hastanede toplam 101 hastada yapılan prospektif çalışmada; 6 saatlik resüsitasyon tedavi demetine uygun tedavi gören hastalar ile bu tedavi demeti dışında tedavi edilen hastalar karşılaştırılmış; protokole uygun olarak tedavi edilen hastaların ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (56).

Trzeciak ve arkadaşları erken hedefe yönelik tedavi uygulanan 22 septik şok hastasını retrospektif olarak incelemiş; bu hasta grubunu yine aynı hastanede daha önceki yıllarda standart tedavi uygulanan septik şok hasta grubu ile karşılaştırmışlardır. Erken hedefe yönelik tedavi uygulanan hasta grubunda toplam hastanede yatış süresi 4 gün daha kısa olup, ölüm oranı ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %25 daha düşük olarak saptanmıştır (47).

Kortgen ve arkadaşları yoğun bakımda izlenen 30 sepsis hastasını; konvansiyonel yöntem kullanılan hasta grubu ile karşılaştırmış ve protokole dayalı tedavi uygulanan grupta ölüm oranını, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (63).

Micek ve arkadaşları; standardize hastane rehberine göre tedavi ettikleri 60 septik şok hastasını, konvansiyonel tedavi uygulanan diğer 60 septik şok hastası ile karşılaştırmıştır. Çalışmada konvansiyonel tedavi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında; rehberine dayalı tedavi uygulanan hasta grubuna; daha fazla sıvı tedavisi verildiği, daha erken antibiyoterapi başlandığı ve daha az vazopressör kullandığı tespit edilmiştir. Protokole dayalı tedavi uygulanan hasta grubunda diğer hasta grubuna göre ölüm oranı %18 düşük bildirilmiştir (64).

Tüm bu çalışmalar sepsiste protokole dayalı tedavilerin kullanımının doğru bir seçim olacağını gösterir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde (EÜ İHYBÜ) Ağustos 2010 ile Ocak 2012 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TSU-10-2992). Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 08.07.2010; Etik Kurul karar no: 2010/61). Çalışmaya ağır sepsis tanısı ile EÜ İHYBÜ ne yatırılan 29 hasta dahil edildi. Hastaların şuuru açıksa kendine, şuuru açık değilse yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışma hakkında bilgi verilen kişilerden bilgilendirilmiş onam formu doldurtulmak sureti ile çalışma için izin alındı. Hastalar pulmoner arter kateteri grubu ve konvansiyonel grup olmak üzere ikiye ayrıldı. Gruplar zarf çekme yöntemi ile randomize edildi. Pulmoner arter kateteri grubuna pulmoner arter kateteri (PAK) yerleştirilirken konvansiyonel gruba santral venöz kateter (SVK) yerleştirildi. Kateterlerin bir kısmı bu konuda deneyimli kişiler tarafından bir kısımda bu kişilerin gözetiminde yerleştirildi. Her 2 grup için ayrı hazırlanan tedavi protokolü hastaların EÜ İHYBÜ kabulünden sonra ilk 12 saat içinde uygulanmaya başlandı ve seçilen protokol 72 saat süresince uygulandı. Protokole yönelik tedavi 72 saat sonunda sonlandırıldı ve hastaların çalışmaya alındığı günden başlamak üzere 28 gün sonunda hayatta olup olmadığı kayıt altına alındı.

Ağır sepsis tanısı konan hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

1. Hastaların; Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) tarafından belirlenen ağır sepsis kriterine sahip olması
2. Ağır sepsis tanısı konulduktan sonra ilk 12 saatte çalışmaya dahil edilmesi

3.2 DIŞLANMA KRİTERLERİ:

1. Kronik karaciğer hastalığı olması
2. Renal replasman tedavisi alıyor olması
3. Gebelik
4. Kısa sürede ölüm riski yüksek hastalar
5. Başka bir sağlık kurumunda sepsis tedavisi alırken Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne sevk edilen hastalar
6. 18 yaşından küçük hastalar

Çalışmaya alınan tüm hastaların adı, soyadı, dosya numarası, yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, yatışta Glasgow koma skoru, APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation) skoru, birinci ve üçüncü gün SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) skoru kaydedildi. Hastaların yoğun bakıma kabulünde hemogram, tam kan biyokimyası, kan gazı değeri, vazokonstriktör tedavi uygulanan hastalarda vazokonstriktör dozu, mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda PEEP (pozitif ekspirasyon sonu basınç) değeri, PaO₂/FiO₂ oranı kayıt altına alındı. Hastalara yoğun bakım ünitesine kabülden sonraki ilk 24 saat, ikinci 24 saat ve üçüncü 24 saat süresince verilen sıvı miktarı ve hastaların yoğun bakım ünitesine kabülden sonraki ilk 24 saat, ikinci 24 saat ve üçüncü 24 saat süresince çıkardıkları idrar miktarı kayıt altına alındı. Hastaların YB'da yatış gün sayısı ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda mekanik ventilatörde kalış gün sayısı kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara, kontraendikasyon olmadığı sürece derin ven trombozu proflaksisi ve stres ülser proflaksisi uygulandı. Hastaların yatak başı kontraendikasyon yoksa yatak seviyesinden 35 derece yüksek tutuldu. Hastalara sepsis tanısı konulduktan sonraki ilk bir saatte ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Hastalara pulmoner arter kateteri veya santral venöz kateter yerleştirildi. Kateterlerin yerleştirilme şekli her 2 grupta ve uygulanan protokol aşağıda anlatılmıştır.

3.3 PULMONER ARTER KATETERİNİN YERLEŞTİRİLMESİ:

Çalışmada 110 cm uzunluğunda, wedge (oklüzyon) yapabilme özelliğine sahip, devamlı pulse oksimetrik yöntemle miks venöz oksijen saturasyonunu gösteren Swan-Ganz kateteri (Continious Cardiac Output ölçüm kateteri Edward Lifesciences, USA) kullanıldı. Kullanılan kateterde pulmoner arter ve SVB portları mevcuttu. Kateter devamlı kardiyak output ölçme özelliğine sahipti. Kateterle birlikte 8 french genişliğinde intraducer kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda kateter yerleşimi için, sağ internal juguler ven kullanıldı.

Sağ internal juguler ven kanülasyonu öncesi hastalar tredelenberg pozisyonuna alındı. Sağ sternoklaidomastoid (SCM) kasın iki başı arasında karotid arter palpe edildi ve kılavuz iğnenin ucu 45 derecelik açı ile sağ meme ucuna bakacak şekilde internal juguler vene girildi. İğnenin lümeninden kılavuz tel geçirildi, iğne geri çekildikten sonra içinde dilatatör bulunan intraduser, kılavuz telin üzerinden, , internal juguler vene yerleştirildi. Kılavuz tel, dilatatör geri çekildi sonrasında intraducer boyun bölgesinde tespit edildi.

Kateteri yerleştirmeden hemen önce kateterde bulunan distal açıklık, basınç transduserine bağlandı ve kateterin ilerletilmesi sırasında basınç trasesi monitörden izlendi. Çalışmada monitörizasyon amaçlı Draeger marka monitörler (Draeger-Medical Systems Inc. Danvers, MA USA) kullanıldı. PAK ucu 20 cm ilerletildikten sonra balon 1.5 ml hava ile şişirildi ve balon şişkin halde iken kateter ilerletildi. Kateter sağ kalpte ilerlerken, kateter ucu süperior vena kavaya ulaştığında monitörde basınç dalgaları görüldü. Kateter ilerletildikçe sağ atriuma girildi. Triküspit kapak geçilip kateter ucu sağ ventriküle ulaştığında monitörde pulsatil sistolik basınç dalgaları görüldü. Kateter ucu pulmoner kapağı geçip pulmoner arter içinde ilerlerken basınç dalgasının sistolik bileşeninin aniden kaybolması ile ortaya çıkan dalga PAOP'a aitti. PAOP dalgası görüldüğünde kateterin ilerletilmesine son verilerek balon söndürüldü. Kateter yerleştirildikten sonra akciğer grafisi çekilerek kateterin yeri, yerleştirme işlemi sırasında pnömotoraks gelişip gelişmediği kontrol edildi. Ölçümler yapılmadan önce hastaya tredelenberg pozisyonu verildi, transducer ayarları sıfırlandıktan sonra, miks venöz oksijen saturasyon değeri, kardiyak output değeri, PAOP değeri ölçüldü.

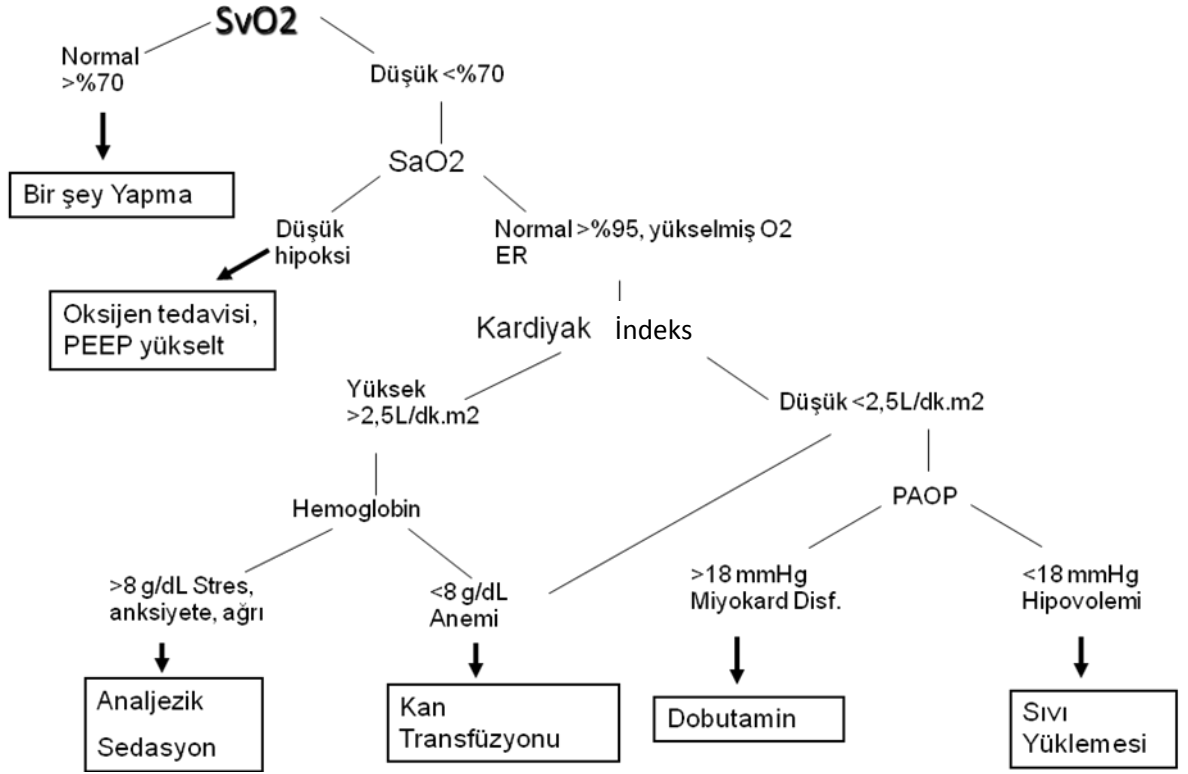
3.4 MİKS VENÖZ OKSİJEN SATURASYONU (SvO₂):

Ölçüm için PAK'nin distal ucu kullanıldı. Ölçüm öncesi; kateterin wedge pozisyonunda olduğundan emin olunduktan sonra hasta düz pozisyona getirildi ve transducer sıfırlandı. PAK distal ucundan 2 cc'lik enjektöre pulmoner arter kanı çekildi. Alınan kan SIEMENS marka Rapidlab 1265 model kan gazı cihazında bekletilmeden çalışıldı.

3.5 KARDİYAK OUTPUT ÖLÇÜMÜ:

Termodilüsyon yöntemi kullanılarak kateterin distal ucunda bulunan bir termosistör sayesinde ölçüm yapıldı. 10 mL soğuk solüsyon (12°C) proksimal uçtan, dolayısıyla sağ atriumdan dolaşıma verildi. Dolaşıma verilen sıvı termosistör ve elektronik devre tarafından elektrik debiye dönüştürüldü. Kardiyak output ölçümü Vigilance CEDV (Edwards Lifescience Corp. Irvine, CA USA) marka cihaz kullanıldı. PAK'nin kardiyak output ölçen ucu konektör aracılığı ile CO ölçüm cihazına bağlandı. Kardiyak output ölçümü sırasında sağ atriuma verilecek sıvının sıcaklığını 12 derecede tutmak için içinde buz aküleri ve 1000 cc SF olan düzenek hazırlandı. Düzenekte bulunan 1000 cc SF, serum seti aracılığı ile 20'lik enjektöre, 20'lik enjektör de PAK'nin kardiyak output ölçen uç kısmına bağlandı. Ölçüm öncesinde hastanın hemoglobin, hematokrit, miks venöz oksijen saturasyon değerlerine ait veriler kardiyak output ölçüm cihazına yüklendi. Her 4 saatte bir PAK distal ucundan 10 ml soğuk su verilerek kardiyak output ölçümü yapıldı. Her yeni ölçüm öncesi cihaza hastanın yeni değerler girilerek cihaz ayarları kalibre edildi. Kardiyak output ölçümüne başlamadan önce sağ atriuma verilecek sıvının sıcaklığının 12 derece olduğu monitörden teyit edildi. Ölçümlerin doğru yapıldığından emin olmak için arka arkaya 3 kez tekrarlandı ve bu 3 ölçümün ortalama değeri alındı. Ölçümler aşağıdaki protokol izlenerek yorumlandı:

3.6 PAK PROTOKOLÜ:



Şekil 1: PAK protokolü uygulama şeması

SvO₂:Miks venöz oksijen saturasyonu **SaO₂**:Arter kanO₂saturasyonu **PAOP**:Pulmoner arter oklüzyon basıncı **PEEP**:Pozitif ekspirasyon sonu basınç

PAK grubuna dahil edilen hastalara daha önce Vincent ve arkadaşları tarafından önerilen protokoluygulandı (65).

PAK Protokolü grubundaki hastalarda, ilk olarak miks venöz oksijen saturasyon (SvO₂) değeri ölçüldü. SvO₂ değeri %70'in üzerinde ise hastaya hiçbir müdahalede bulunulmadı. SvO₂ değeri %70'in altında ise hastanın kan gazı oksijen saturasyon (SaO₂) değerine bakıldı. SaO₂ değeri %95'in altında ise doku hipoksi olduğu varsayılarak hastaya oksijen tedavisi verildi. Eğer hasta mekanik ventilatör desteği alıyorsa ventilatörün PEEP değeri yükseltildi.

Dokuya oksijen sunumu, arter kan oksijen kontenti ve kardiyak output ile ilgilidir.

Arteriyal kanın oksijen kontenti (CaO₂) = (0,003 mg/dl kan X PaO₂) + (SaO₂ X Hb X 1,36 ml/dl kan) olarak hesaplanır.

Dokulara oksijen sunumunu ise aşağıdaki formül belirler.

Dokulara oksijen sunumu (DO_2) = $CaO_2 \times$ Kardiyak output (Qt) (66,67).

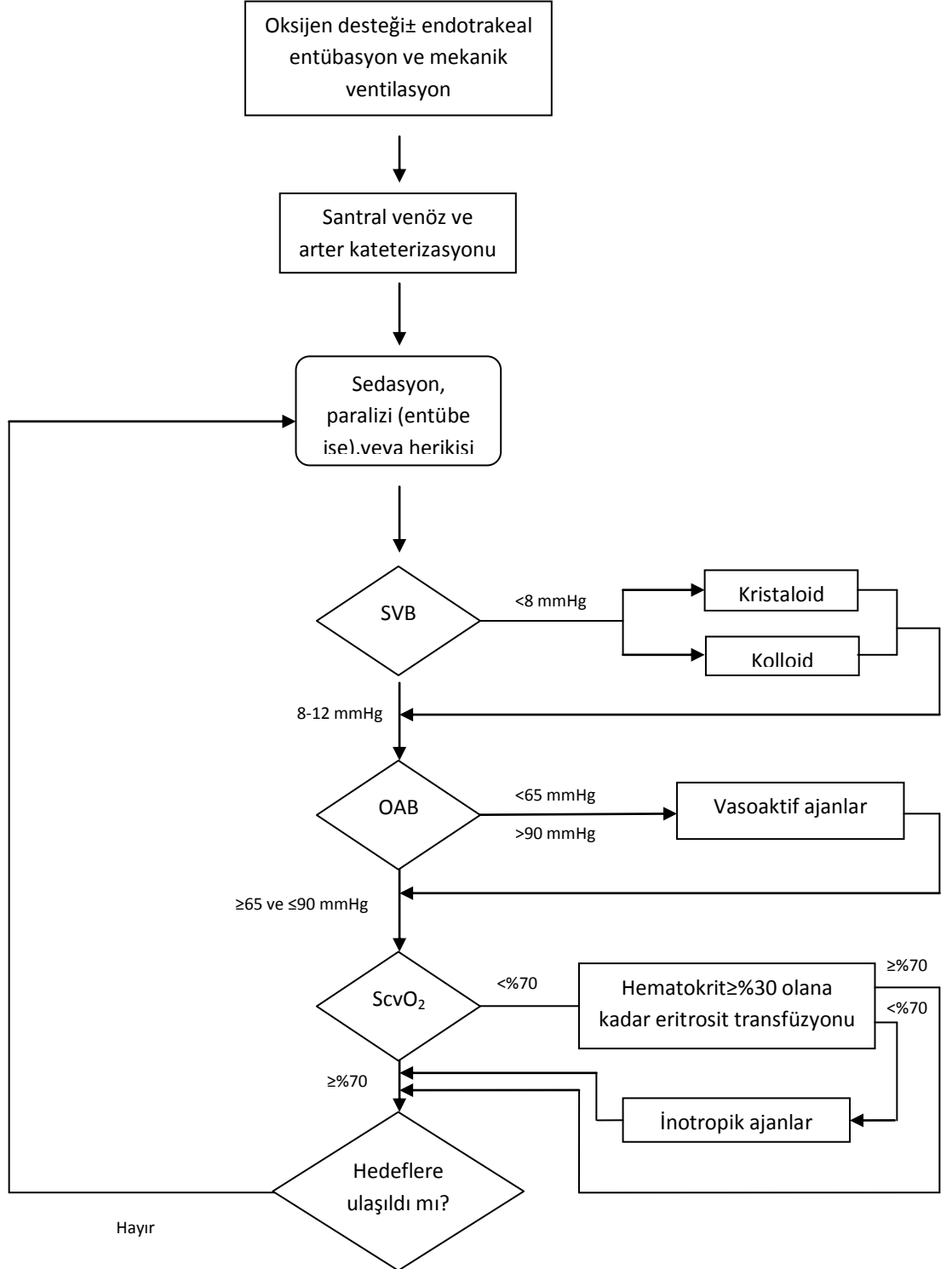
Tüm bu formüllerden yola çıkarak PAK grubu içinde çalışmaya alınan hastalarda; $SvO_2 < \%70$ iken, SaO_2 değeri $\%95$ 'in üstünde olsa bile, doku oksijenizasyonu yetersiz olabileceği düşünülerek kardiyak output ölçümü yapıldı.

Kardiyak output değerinin 2.5 L/dk.m^2 'nin üzerinde olduğu durumda hemoglobin (Hb) düzeyi ölçüldü. Hb düzeyi 8 g/dL üzerinde ise SvO_2 'deki düşüklük stres, anksiyete, ağrıya bağlandı ve hastaya analjezik, sedasyon verildi. Hb düzeyinin 8 g/dL altında olduğu durumlarda SvO_2 'deki düşüklüğün nedenini anemi olduğu düşünüldü ve hastaya kan tranfüzyonu yapıldı.

Kardiyak output değerinin 2.5 L/dk.m^2 'nin altında olması durumunda, düşük kardiyak debi nedeni ile doku oksijen sunumu yetersiz olacaktır. Düşük Hb değeri bu durumu daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle Hb düzeyinin 8 g/dL altında tespit edilmesi durumunda, Hb düzeyini 8 g/dl 'nin üzerine çıkaracak şekilde kan tranfüzyonu yapıldı.

Kardiyak output değeri 2.5 L/dk.m^2 'nin altında olan hastalarda Pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAOP) ölçüldü. PAOP değerinin 18 mmHg üzerinde olduğu durumda, intravasküler volüm düzeyi yeterli kabul edildi ve hastaya dobutamin tedavisi başlandı. PAOP değeri 18 mmHg altında olduğu durumda ise; intravasküler volüm düzeyinin yetersiz olduğu düşünüldü ve hastaya sıvı yüklemesi yapıldı.

3.7 SVB PROTOKOLÜ:



Şekil 2: SVB Protokolü uygulama şeması

Santral venöz kateter yerleştirilen hasta grubuna ise RIVERS ve arkadaşlarının 2001’de yayınladıkları protokol uygulandı (4).

Hastalara santral venöz kateter yerleştirildikten sonra SVB değeri ölçüldü.

SVB değeri 8 mmHg altında ise tedavi protokolünü uygulayan kişinin tercihine, hastanın yaşı ve kardiyak durumuna göre kristalloid veya kolloid solüsyonlarından biri verildi. Her yarım saatte bir verilen sıvı tedavisine karşı gelişen SVB cevabına bakıldı.

SVB değeri 8-12 mmHg’e yükseltildikten sonra hastanın ortalama arter basınç değeri (OAB) ölçüldü. Ölçülen OAB değerinin 65 mmHg altında veya 90 mmHg üzerinde olması durumunda, hastaya vasoaktif ajan verildi. Ölçülen OAB değeri 65 mmHg eşit veya 65 mmHg üzerinde, 90 mmHg eşit veya 90 mmHg altında olması durumunda ise santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) düzeyi ölçüldü. ScvO₂ ölçümü için yerleştirilen kateterden alınan kan örneği, SIEMENS marka Rapidlab 1265 model kan gazı cihazında bekletilmeden çalışıldı.

Ölçülen ScvO₂ düzeyi %70’in altında ise; hastanın hematokrit düzeyini %30’un üzerindeki değere yükseltecek kadar eritrosit transfüzyonu yapılması önerildi. Eritrosit transfüzyonu sonrası hematokrit düzeyi % 30’un üstünde iken ScvO₂ halen %70’in altında ise dobutamin verilmesi önerildi. Tüm bu uygulamalara rağmen hedefe ulaşılamazsa protokol tekrar baştan uygulandı.

3.8 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Student-T testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Vazokonsrikör dozu, yoğun bakım yatış gün sayısı, mekanik ventilatör desteği alan hastalarda mekanik ventilatör gün sayısını belirlemek için medyan değeri alındı. Medyan değeri alınan verilerde minimum ve maximum düzey hesaplandı. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 Windows (Chicago, K) paket programı ile yapıldı. Anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edildi.

3.9 TANIMLAMALAR:

APACHE II Skoru: Kritik hastalar için kullanılan prognostik skorlama sistemlerinden biridir ve en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Apache II skoru 1985’de Knaus ve arkadaşları tarafından APACHE I’in basitleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Oniki fizyolojik parametrenin, hasta yaşının ve kronik sağlık durumunun değerlendirilmesi esasına dayanır (Ek-1). Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde aşağı yukarı %1’lik artışı gösterir.

SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score): Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ bozukluğu olan hastalarda da geçerliliği belirlendiğinden “ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi” olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1-4 puan arasında değerlendirilerek hesaplanır (Ek- 2). Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar.

Glasgow Koma Skalası: Fizyolojik puanlama sistemlerinden birisi olan Glasgow Koma Skalası (GKS), bilinç düzeyinin standart olarak tanımlanmasında, koma derecesinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesinde sık kullanılan, basit, objektif bir puanlama sistemidir. Burada beyin fonksiyonları hastanın göz hareketleri, sözel cevap ve motor cevabına bakılarak değerlendirilir (Ek-3). Bilinç durumunun en kötü olduğu durum 3 puan, en iyi olduğu durum ise 15 puandır. 8 puanın altındaki olgular ciddi beyin hasarı olarak değerlendirilir. 9-12 arasındaki olgular orta derecede beyin hasarı, 13 ve üzerinde ise iyileşebilir beyin hasarı olarak kabul edilir.

4. BULGULAR

Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians - ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine - SCCM) kriterlerine uyan ağır sepsis tanısı konmuş 29 hasta, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun bakım ünitesinde Erken Hedefe Yönelik Tedavi uygulanma amacı ile çalışmaya dahil edildi. Hastalar; pulmoner arter kateteri grubu ve konvansiyonel grup olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar zarf çekme yöntemi ile randomize edildi. Hastalar çalışmaya alındıktan sonra ilk 12 saat içerisinde; Pulmoner arter kateteri grubuna pulmoner arter kateteri (PAK) yerleştirilirken, konvansiyonel gruba santral venöz kateter (SVK) yerleştirildi. Çalışmada, PAK grubuna dahil edilen hastaların sayısı 14 olup bunların da 6'sı (%42.9) kadın 8'i (%53.3) erkekti; SVK grubunda ise 15 hasta mevcut olup, hastaların 8'i (%53.3) kadın 7'si (%46.7) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması SVK grubunda 62 ± 12.3 iken PAK grubunda 64 ± 16.8 olarak hesaplandı ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların SOFA skoru, APACHE II skoru, Glasgow koma skala düzeyi; vital bulguları, laboratuvar değerleri, kan gazı değerleri, mekanik ventilatör gereksinimi olan hastalarda ventilatör parametreleri, çalışmanın başlangıcında kayıt altına alındı. Çalışmanın başlangıç aşamasında tüm bu değerler açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	SVK	PAK	p
Yaş (yıl) ± SD	62 ± 12,3	64 ± 16.8	0.69
Erkek, n (%)	7 (%46.7)	8 (%57.1)	0.424
Kadın, n (%)	8 (%53.3)	6 (%42.9)	0.424
Ortalama arter basıncı (mmHg) ± SD	96 ± 25	78 ± 25	0.067
Kalp hızı (atım/dk) ± SD	118 ± 30	115 ± 13	0.756
Solunum sayısı (solunum/dk) ± SD	25± 6	28 ± 5	0.184
Lökosit (/mm ³) ± SD	19113 ± 10295	15615 ± 10366	0.370
Ateş (°C) ± SD	36.6 ± 1.8	36.2 ± 2.0	0.620
Glasgow ± SD	10 ± 3	9 ± 3	0.155
SOFA ± SD	7 ± 3	8 ± 2	0.141
APACHE II ± SD	21 ± 5	23 ± 4	0.322
PaO ₂ /FiO ₂ ± SD	281 ± 60	233 ± 65	0.044
PEEP (cmH ₂ O) ± SD	5 ± 5	9 ± 3	0.029
BUN (mg/dL) ± SD	47 ± 33	46 ± 18	0.959
Kreatinin (mg/dL) ± SD	2.84 ± 4.02	2.08 ± 1.03	0.500
pH ± SD	7.34 ± 0.10	7.30 ± 0.11	0.278
Laktat (mmol/L) ± SD	3.78 ± 2.46	3.41 ± 1.60	0.641

BUN: Kan Üre Nitrojeni, **APECHE II:** Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation II, **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment, **PEEP:** Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı, **mg/dL:** Miligram/desilitre, **mmHg:** Milimetre cıva, **mmol/L:** Milimol/litre, **cmH₂O:** Santimetre su

Hastalar altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde SVK grubunda; 4 (%26) hastada diyabet, 1 (%6.7) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1 (%6.7) hastada kronik böbrek yetmezliği, 3 (%20) hastada kanser, 2 (%13.3) hastada konjestif kalp yetmezliği, 2 (%13.3) hastada periferik damar hastalığı, 2 (%13.3) hastada hipertansiyon, 2 (%13.3) hastada serebrovasküler hastalık tespit edildi.

PAK grubunda ise; 3 (%21) hastada diyabet, 4 (%28.6) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1 (%7.1) hastada kronik böbrek yetmezliği, 1 (%7.1) hastada kanser, 5 (%35.7) hastada konjestif kalp yetmezliği, 2 (%14.3) hastada periferik damar hastalığı, 2 (%14.3) hastada hipertansiyon, 1 (%7.1) hastada serebrovasküler hastalık mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen iki hasta grubu arasında; çalışmanın başlangıcında altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Her iki hasta grubunda altta yatan hastalıklar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Her iki çalışma grubunda altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalık	SVK	PAK	p
DM, n (%)	4 (%26)	3 (%21)	0.742
KOAH, n (%)	1 (%6.7)	4 (%28.6)	0.119
KBY, n (%)	1 (%6.7)	1 (%7.1)	0.960
Kanser, n (%)	3 (%20)	1 (%7.1)	0.316
KKY, n (%)	2 (%13.3)	5 (%35.7)	0.159
PDH, n (%)	2 (%13)	2 (%14.3)	0.941
HT, n (%)	2 (%13.3)	2 (%14.3)	0.941
SVH, n (%)	2 (%13.3)	1 (%7.1)	0.584

DM: Diabetes mellitus, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği, **KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği, **PDH:** Periferik Damar Hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **SVH:** Serebrovasküler Hastalık

Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmaya alındıktan sonra ilk bir saat içerisinde, empirik antibiyotik tedavi başlandı. Antibiyotik seçimine karar verirken; hastanın altta yatan hastalığı, daha önce antibiyotik kullanıp kullanmadığı, verilecek

antibiyotiğin odak olabileceği düşünülen bölgede etkili olup olmayacağı, gözönüne alındı. Hastalardan alınan kan, idrar ve diğer örneklere ait kültürlerde herhangi bir üreme olup olmadığı günlük takip edildi. SVK protokolü uygulanan hasta grubunda 9 (%60) hastada, PAK protokolü uygulanan hasta grubunda 9 (%64.3) hastada, gönderilen örneklerden çalışılan kültürlerde üreme tespit edildi. Her iki hasta grubu için alınan örneklerde üreyen mikroorganizmalar ve yüzdeleri aşağıdaki belirtilmiştir.

SVK grubunda; 3 (%20) hastada *Candida albicans*, 3 (%20) hastada *Acinetobacter baumannii*, 2 (%13.3) hastada *Escherichia coli*, 1 (%6.7) hastada *Klebsiella pneumoniae*, 2 (%13.3) hastada *Pseudomonas aeruginoza*, 1 (%6.7) hastada *Corynebacterium urealyticum*.

PAK grubunda 1 (%7.1) hastada *Candida albicans*, 6 (%42.9) hastada *Acinetobacter baumani*, 5 (%35.7) hastada *Escherichia coli*, 1 (%7.1) hastada *Stenotrophomonas maltophilia*, 3 (%21.4) hastada *Pseudomonas aeruginoza*, 1 (%7.1) hastada *Corynebacterium urealyticum*. Hastalardan alınan örneklerdeki kültür sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastalardan alınan örneklerin kültür sonuçları

Kültürde üreme	SVK	PAK	P
Kültürde üreme, n (%)	9 (%60)	9 (%64.3)	0.812
<i>C. albicans</i> , n (%)	3 (%20)	1 (%7.1)	0.316
<i>A. baumannii</i> , n (%)	3 (%20)	6 (%42.9)	0.184
<i>S. maltophilia</i> , n (%)	0 (%0)	1 (%7.1)	0.292
<i>E. coli</i> , n (%)	2 (%13.3)	5 (%35.7)	0.159
<i>K. pneumoniae</i> , n (%)	1 (%6.7)	0 (%0)	0.326
<i>P. aeruginoza</i> , n (%)	2 (%13.3)	3 (%21.4)	0.564
<i>C. urealyticum</i> , n (%)	1 (%6.7)	1 (%7.1)	0.960

Her iki hasta grubunun çalışmanın başlangıcında karşılaştırılan değerleri aşağıda verilmiştir.

Vital bulgular: Çalışmanın ilk 24 saatindeki en kötü değerler alınmıştır.

Ortalama arter basıncı SVK grubunda 96 ± 25 mmHg iken PAK grubunda 78 ± 25 mmHg ($p=0.067$); kalp hızı SVK grubunda 118 ± 30 /dk iken PAK grubunda 115 ± 13 /dk ($p=0.756$); solunum sayısı SVK grubunda 25 ± 6 /dk iken PAK grubunda 28 ± 5 /dk ($p=0.184$) ; ateş SVK grubunda $36,6^\circ \pm 1.8$ iken PAK grubunda $36.2^\circ \pm 2.0$ ($p=0.620$). (Tablo 1)

Laboratuvar değerleri: Çalışmanın ilk günündeki değerler alınmıştır.

Lökosit sayısı SVK grubunda 19113 ± 10295 iken PAK grubunda 15615 ± 10366 ($p=0.370$); BUN değeri SVK grubunda 47 ± 33 iken PAK grubunda 46 ± 18 ($p=0.959$); kreatinin değeri SVK grubunda 2.84 ± 4.02 iken PAK grubunda 2.08 ± 1.03 ($p=0.500$). (Tablo 1)

Bilinç, Organ yetmezliği, Prognoz değerlendirme: Çalışmanın ilk saatindeki değerler alınmıştır.

Glasgow koma skalası; SVK grubunda 10 ± 3 iken PAK grubunda 9 ± 3 ($p=0.155$). SOFA skoru; SVK grubunda 7 ± 3 iken PAK grubunda 8 ± 2 ($p=0.141$). APACHE 2 skoru SVK grubunda 21 ± 5 iken PAK grubunda 23 ± 4 ($p=0.322$). EÜİH YBÜ kabul edilme aşamasında SVK grubunda 2 (%13), PAK grubunda 5 (%35) hasta vazokonstriktör tedavi almaktaydı ve vazokonstriktör ihtiyacı açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.587$). (Tablo 1)

Mekanik ventilatör parametreleri:

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde PEEP değeri SVK grubunda 5 ± 5 iken PAK grubunda 9 ± 3 ($p= 0.029$) PaO₂/FiO₂ oranı SVK grubunda 281 ± 60 iken PAK grubunda 233 ± 65 ($p=0.0440$). (Tablo 1)

Kan gazı değerleri:

pH değeri SVK grubunda $7,34 \pm 0,10$ iken PAK grubunda 7.30 ± 0.11 ($p= 0.278$). Laktat düzeyi SVK grubunda 3.78 ± 2.4 iken PAK grubunda 3.41 ± 1.6 ($p= 0.641$). (Tablo 1)

Hastalara 72 saat süresince o grup için belirlenen tedavi protokolü uygulandı. Tedavi sonrası tüm hastaların BUN değeri, kreatinin değeri, kan gazı pH değeri, laktat değeri, vazokonstriktör tedavi alan hastalarda vazokonstriktör dozu kayıt altına alındı. Tüm hastaların 3. gün SOFA düzeyi, PaO₂/FiO₂ düzeyi hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların kardiyak dolum basınçları, tedavi protokollerinde belirtilen yöntemle uygun şekilde ölçüldü. Ölçümler dörder saat aralarla tekrarlandı. Hastalara; birinci, ikinci ve üçüncü günde verilen toplam sıvı miktarı ve tüm hastaların; birinci, ikinci, üçüncü gün çıkardıkları idrar miktarı hesaplandı. Tedavi sonrası her iki hasta grubunda kayıt altına alınan veriler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Her iki hasta grubu tedavi sonrası verileri

Değişkenler	SVK	PAK	p
SOFA \pm SD	6 \pm 3	7 \pm 3	0.244
PEEP \pm SD	6 \pm 5	8 \pm 5	0.376
PaO ₂ /FiO ₂ \pm SD	252 \pm 74	246 \pm 62	0.817
pH \pm SD	7.36 \pm 0.09	7.31 \pm 0.12	0.242
Laktat(mmol/L) \pm SD	1.92 \pm 1.06	2.05 \pm 1.05	0.757
BUN (mg/dL) \pm SD	36 \pm 22	43 \pm 19	0.408
Kreatinin (mg/dL) \pm SD	1,60 \pm 1,26	1,54 \pm 0,69	0.874
Ortanca idrar 1.gün (mL/gün) (min./maks.)	1150 (200-3250)	1200 (50-3725)	0.683
Ortanca idrar 2.gün (mL/gün) (min./maks.)	1030 (50-6500)	2055 (200-3600)	0.158
Ortanca idrar 3.gün (mL/gün) (min./maks.)	1330 (240-4900)	1972 (400-8400)	0.051
Ortanca verilen sıvı 1.gün (mL/gün) (min./maks.)	2583 (880-8066)	3542 (1550-11419)	0.217
Ortanca verilen sıvı 2.gün (mL/gün) (min./maks.)	4430 (1752-10096)	4368 (300-9550)	0.880
Ortanca verilen sıvı 3.gün (mL/gün) (min./maks.)	4300 (1791-6907)	4005 (1500-8110)	0.938
Noradrenalin dozu (μ g/kg/dk) (min./maks.)	0.000 (0.0-0.1)	0.000 (0.0-1.5)	0.172
Dopamin dozu (μ g/kg/dk), (min./maks.)	0.000 (0.0-20)	0.000 (0.0-20)	0.533
Ortanca yoğun bakım yatış gün sayısı (min./maks.)	7 (3-65)	10 (2-46)	0.134
Ortanca mekanik ventilatör gün sayısı, (min./maks.)	2 (0-65)	6 (0-24)	0.112
Mortalite, n (%)	8 (%53)	6 (%43)	0.424

BUN: Kan Üre Nitrojeni, **APECHE II:** Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation II, **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment, **PEEP:** Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

Her iki hasta grubunun 72. saatlik tedavi sonrası kaydedilen BUN değeri, kreatinin değeri, kan gazı pH değeri, laktat değerleri karşılaştırıldığında iki hasta grubu arasında bu değerler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.408$; $p=0.874$; $p=0.242$; $p=0.757$). Yine her iki hasta grubunun 3. gün SOFA düzeyleri, PaO₂/FiO₂ düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.244$; $p=0.817$).

Çalışmaya alınan her iki hasta grubuna ilk 24 saat, ikinci 24 saat ve üçüncü 24 saat verilen sıvı miktarı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.217$; $p=0.880$; $p=0.938$).

Hastaların ilk 24 saat, ikinci 24 saat ve üçüncü 24 saat çıkardıkları idrar miktarı karşılaştırıldığında iki hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.683$; $p=0.158$; $p=0.051$).

Her iki hasta grubunda noradrenalin ihtiyacı olan hastalar, uygulanan tedavi protokolü sonrası 72. saat noradrenalin dozu açısından karşılaştırıldı. Noradrenalin dozu açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.172$).

Her iki hasta grubunda dopamin ihtiyacı olan hastalar, uygulanan protokolü sonrası 72. saat dopamin dozu açısından karşılaştırıldı. Dopamin dozu açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.533$).

Çalışmaya alınan iki hasta grubu; yoğun bakım yatış gün sayısı açısından karşılaştırıldı. İki hasta grubu arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.134$).

Her iki hasta grubunda mekanik ventilatör desteği alan hastalar, mekanik ventilatörde kalış gün sayısı açısından karşılaştırıldı. İki hasta grubu arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.112$). Çalışma süresince iki hastada kateter yerleştirme sırasında ventriküler ekstrasistol, bir hastada ventriküler taşikardi gelişti. Kateterin geri çekilmesi ile semptom düzeldi. Hastalara kateter komplikasyonuna yönelik medikal tedavi uygulanmadı. Bir hastada kateter yerleşiminden 24 saat sonra yapılan ölçümde kateter ucundaki balonun patlak olduğu tespit edilip kateter değiştirildi. Çalışma sırasında ölümcül bir komplikasyona rastlanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların kateterizasyon işleminin yapıldığı günden başlanmak üzere 28 gün sonundaki mortalite oranları karşılaştırıldığında, SVK grubunda 8 (%53) hasta kaybedilirken, PAK grubunda 6 (%43) hasta kaybedildi. İki hasta grubunda mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.424$).

5. TARTIŞMA

Doku perfüzyonunun yeterli olmadığı sepsiste, fizyolojik kan akımı; mitokondriye aerobik metabolizmayı devam ettirebilecek düzeyde oksijen sağlayamaz. Doku oksijenizasyonunu sağlanmasında hemoglobin düzeyi, oksijen doygunluğu ve kan akımı üç önemli parametredir. Çoğu klinisyen kan basıncının, kan akımının iyi bir göstergesi olduğu düşünür ancak; Akım = Kan basıncı X Vasküler direnç olduğundan sadece kan basıncı değeri kan akımının yeterli olduğunu göstermez.

Bu konu ile ilgili olarak 30 travma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; hastaların kan basıncı değerinin normal, idrar çıkışının yeterli olması ve hastalarda taşikardi olmamasına rağmen %80 hastada laktat düzeylerinin dolaşım bozukluğunu gösterecek şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (68).

Sepsiste hızla gelişen ve bir müddet sonra geri dönüşümü olmayan mekanizmaların yol açtığı klinik bulgular, erken fark edilir ve tedaviye bir an önce başlanırsa sonu ölümlle sonuçlanabilecek gidiş geri çevrilebilir. Kan akımındaki anormal dağılım ve inflamatuvar yanıt sonucu hücre düzeyinde metabolik sorunlar görülmesi nedeni ile ağır sepsiste tedavi hedeflerini belirlemek ve monitörizasyon yapmak diğer şok tiplerine göre daha zordur. Yapılan çalışmalarda sepsis kılavuzlarındaki protokolleri bir algoritma içerisinde ciddi bir şekilde uygulamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (3). Bu çalışmada da Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians - ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine - SCCM) kriterlerine uyan ağır sepsis tanısı konmuş 29 hastaya erken hedefe yönelik tedavi protokolü uygulandı. Hastalar iki gruba ayrıldı.

Bir gruba pulmoner arter kateteri yerleştirilirken diğer gruba santral venöz kateter yerleştirildi. Çalışmada amaç; pulmoner arter kateterizasyonu ile konvansiyonel yöntemin ağır sepsis hastalarında etkinliğini karşılaştırmak, iki grup arasında mekanik ventilatörde kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, organ yetmezliği ve mortalite açısından fark olup olmadığını ortaya koymaktır. Bu çalışmada kullanılan pulmoner arter kateteri 1960'lı yıllarda Ganz tarafından, 1971 yıllarından sonra da Swan ve arkadaşları tarafından kardiyak fonksiyonları ölçme amaçlı kullanılmıştır (69). Uygun şekilde kullanıldığı zaman Pulmoner arter kateteri (PAK) intravasküler volüm düzeyini yansıtır, hipotansif hastada şok tipini belirlemede yardımcıdır ve doku oksijenizasyonunun monitörizasyonunda yol göstericidir. Tüm bu yararlı etkilerine rağmen 1970'li yıllardan bu yana tanı ve tedavi amaçlı kullanılan PAK'nin güvenilirliği, maliyeti ve komplikasyonları birçok çalışmada tartışılmıştır.

Ağır sepsis hastalarında Erken Hedefe Yönelik Tedavi de hangi yöntemin kullanılacağı konusunda henüz bir netlik yoktur. Hangi yöntemin kullanılacağını o ünite de çalışan klinisyenin tercihi belirler. PAK'nin pahalı olması, yerleştirme konusunda tecrübeli personele ihtiyaç duyulması, mortaliteyi artırdığı inancı nedeni ile kullanımı ile ilgili çekinceler mevcuttur.

1990'lı yıllarda PAK'nin yararlı olmadığını gösteren retrospektif çalışmalar yayınlanmaya başlamış ancak bu konuda ilk büyük çalışmayı 1996 yılında Connors ve arkadaşları yayınlamıştır. SUPPORT (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk of Treatments) adını verdikleri 5.735 yoğun bakım hastası üzerinde yapılan çalışmada; PAK kullanımının 30 günlük mortaliteyi, yoğun bakımda kalış süresini ve maliyeti artırdığı gösterilmiştir. Çalışmada; PAK yerleştirilen hasta grubunda APACHE - II skorunun daha yüksek, ortalama arter basıncı ve albumin değerinin daha düşük olması PAK'e yönelik daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmüştür (70).

Shoemaker ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada; Pulmoner arter kateterizasyonu ile kardiyak indeks ve oksijen erişimi takibinin; yoğun bakım hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterildi. Çalışmada PAK kullanılan hastaların mekanik ventilatör ihtiyacının daha az olduğu ve yoğun bakımda daha kısa süre kaldıkları belirlendi. Bu çalışma sonucu, yüksek oksijen erişiminin (kardiyak indeks $>4.5L/dk/m^2$) şokta mortaliteyi azalttığı düşüncesi ortaya çıkmıştı (71). Bu konu ile alakalı

olarak yapılan bir diğerk çalışma olan; Tuchsmidt'in APACHE - II skorları 21 olan 70 sepsis hastasını içeren çalışmasında; supranormal hemodinamik parametrelere sahip grupta mortalitenin belirgin dūřuk olduğunu saptamıştır (72).

Hayes ise; sıvı tedavisine yanıt vermeyen, 100 yođun bakım hastasına supranormal dūzeylerde resüsitasyon yapmıř fakat bu hastalarda mortalitenin daha yūksək olduđu saptamıřtır (67)

Gattinoninin yūrüttūđü 762 hastayı içeren çok merkezli randomize çalıřmada supranormal oksijenizasyonun, yođun bakım hastalarında mortaliteyi azaltmadıđını gōstermiřtir (73).

Rivers ve arkadařları, 2001 yılında, 263 ciddi sepsis olgusunda bařvurudan sonraki ilk altı saatlik sūrede sıvı replasmanı, eritrosit transfūzyonu ve inotropik ajan kullanımını içeren erken hedefe yōnelik tedaviyi uygulamıřlardır. Çalıřmada ScvO₂ %70 altındaki deđerlerinde, oksijen sunumu ile tūketimi arasındaki dengede bozukluk olduđu, yani doku hipoksisi olduđu varsayılmıř, hastalara protokole yōnelik tedavi verilmiř ve çalıřmanın sonunda Erken Hedefe Yōnelik Tedavi uygulanan hastalarda 28 gūnlük mortalitenin %16 oranında dūřtūđü bildirilmiřtir (4).

Richard ve arkadaşlarının, 2003 yılında, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) veya şoktaki hastalar üzerinde yaptıkları çok merkezli randomize çalışmada PAK kullanılan hasta grubu ile PAK kullanılmayan hasta grubunu karşılaştırmış; iki grup arasında, organ yetmezliği, ventilatōrden ayrılma sūresi arasında fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada kateterizasyon sonrası 28-90. gūnlerde her iki grup arasındaki mortalite karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark gōzlenmemiřtir (74).

EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmada; PAK yōntemi ile konvansiyonel yōntem arasında mortalite, yoğun bakımda kalma sūresi ve mekanik ventilatōr ihtiyacı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların çalışmaya alındıktan 28 gūn sonraki mortalite oranlarına bakıldığında; SVK grubunda 8 (%53) hasta hayatını kaybederken, PAK grubunda 6 (%43) hasta hayatını kaybetmiştir (p= 0.424). Literatürde de ağır sepsis mortalitesi %50 civarındadır. Çalışmaya alınan hastalardan ikisi kanama nedeni ile bir hasta ise devredildiği serviste, devirden 8 gūn sonra ikinci bir septik epizod nedeni ile kaybedilmiştir. Kanama nedeni ile kaybedilen hastalar

yoğun bakımdaki takipleri sırasında stres ülser profilaksisi almaktaydı. Hastaların ikisi de daha önce warfarin kullandığı için yoğunbakım ünitesinde hastalara heparin infüzyonu verildi. Bu sonuç sepsiste altta yatan hastalıklar nedeni ile tedavinin zorluğunu göstermesi açısından anlamlıdır.

EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmada yoğun bakım yatış gün sayısı SVK grubunda 7 (3-65 gün) iken PAK grubunda 10 (2-46 gün) olarak belirlendi. Yoğun bakım yatış gün sayısı açısından karşılaştırıldığında iki yöntemin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.134$).

Yine EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmada her iki hasta gurubunda mekanik ventilatör desteği alan hastaların, mekanik ventilatörede kalış gün sayısı karşılaştırıldı. Mekanik ventilatör uygulanma gün sayısı SVK yerleştirilen hasta grubunda 2 (0-65 gün) iken, PAKyerleştirilen hasta grubunda 6 (0-24 gün) olarak saptandı. İki hasta grubu arasında mekanik ventilatörede kalış gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.112$).

Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığı zaman örneğin; Gattinoni ve arkadaşlarının yaptığı 762 hasta üzerinden yürütülen çalışma, yine Richard ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışma, PAC-Man raporunda yayınlanan çalışmalarda ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda sıvı tedavisini belirleme amaçlı yapılan ESCAPE çalışmasında EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmaya benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (73,74). Ancak bu çalışmaların çoğunun retrospektif olması, çok merkezli çalışma olması, her merkezde sorumlu doktorun kendi kateter yerleştirme yöntemini uygulaması ve verileri her merkezdeki doktorun kendi bilgi ve tecrübesi dahilinde yorumlaması çalışmaların sonucunu etkilemiş olabilir. İnvaziv hemodinamik monitörizasyon ile ilgili yapılacak çalışmanın prospektif ve tek merkezli olması tüm kateter yerleştirme ve yorumlamaların aynı ekip tarafından yapılması çalışma sonuçlarının homojenizasyonu ve güvenilirliği açısından önemlidir.

Yine EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmaya benzer çalışmalar incelendiğinde örneğin Hayes ve arkadaşlarının 100 yoğun bakım hastası üzerinde yaptığı çalışmada, sıvı tedavisine cevap vermeyen hastalarda PAK yönteminin kullanıldığını ve mortalitenin PAK grubunda fazla olduğunu görmekteyiz (67). Sonuçların bu şekilde çıkması sepsis patofizyolojisinin doğal bir sonucudur. Çünkü septik şokta hücre düzeyinde gelişen problemler, şokun ileri döneminde görülür. Organ disfonksiyonu geliştikten

sonra patolojik mekanizmaları geri döndürmek zordur ve geç başlanan tedavilerde başarı şansı oldukça düşüktür.

EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmada tüm hastalar ilk 12 saat içinde çalışmaya alınmış olup; verilen sıvı tedavisine cevap alınmasada çalışmaya aynı grup içerisinde devam edilmiş, çalışma sırasında kullanılan yöntem değiştirilmemiştir.

Yine literatürdeki bazı çalışmalarda da her iki grubun bazal karakterinin benzer olmadığı saptanmıştır (70). İki farklı yöntemin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda hastaların bazal karakterlerinin eşit olması esastır. Çalışmanın başlangıcında bir yöntemin mortalitesi ve morbiditesi daha yüksek hastada tercih edilmesi, bu yöntemin kullanıldığı hasta grubunun sonuçlarını doğal olarak zayıf bırakacaktır. EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmada hastaların bazal karakterleri arasında fark yoktur, hastalar altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak hangi yöntemden fayda göreceği düşünülmeden tamamıyla randomize seçilmiştir.

2005 yılında PAC-Man (Pulmonary Artery Catheters in Patient Management in Intensive care) raporunda PAK ile yapılan tedaviler ile santral venöz kateterizasyonu çalışmalar karşılaştırılmış daha önce bu konu ile ilgili olarak yayınlanan çalışmalarda olduğu gibi PAK kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubu arasında mortalite açısından fark gözlenmemiş, ayrıca PAK yerleştirilen grupta ölümcül olabilecek herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Bu çalışmada da diğer birçok çalışmada olduğu gibi, net bir şekilde yoğun bakım hastalarında PAK şu sebeple tercih edilmelidir ya da tercih edilmemelidir denilememiştir (75).

Konjestif kalp yetmezliğinde verilecek vazodilatör ve diüretik tedavi kararı açısından PAK'nin ne düzeyde etkili olduğu ESCAPE (Evaluation Study of Congestive heart failure and Pulmonary artery catheter Effectiveness) çalışmasında ortaya koyulmuştur. Çalışmada bir grupta verilecek tedavide hastanın kliniği baz alınırken, diğer grupta hastanın kliniği ve PAK ile elde edilen dolum basınçları dikkate alınmış ve tedavi sonrasında her iki grubun hastanede kalış süresi ve mortalite oranları karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Sadece semptomların gerileme hızı PAK kullanılan grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Gerek ESCAPE gerekse PAC-Man çalışması sonuçlarında PAK kullanımının güvenilir olduğu, daha önceki çalışmalarda bahsedilen PAK kaynaklı mortalite sebebinin,

klirik olarak kötü durumdaki hastalara PAK yerleştirilmesi olabileceğini belirtilmiştir.

Pulmoner arter kateterizasyonu sonucu mortalitenin artmış olması, PAK'nin mortalite ve morbiditesi daha yüksek hasta grubuna yerleştirilmesi nedeni ile olabileceği gibi PAK'ni yerleştiren doktorların bilgilerinin yetersiz olması veya yerleştirme sırasında elde edilen verileri doğru yorumlayamaması nedeni ile de olabilir. PAK yerleştiren kişinin; bu konudaki deneyimi, PAK yerleştirme sayısı, çalıştığı ünitenin eğitim hastanesi olup olmaması, bu kateter yöntemi ile yapılan tedavinin sonuçlarını etkiler (76). Doktorlara yönelik yapılan bir değerlendirmede doktorların %47'sinin PAK'da geçerli traseyi tanıyamadığı ve PAOP değerini ölçemediği gösterilmiş ve PAK uygulayanların %33'ünün PAOP lmleri sırasında 4 mmHg'e varan teknik hata yaptığı gözlenmiştir (76). Yine 496 doktor üzerinde yapılan başka çalışmada, 31 soruluk PAK yerleşimi ile ilgili test sınavını doktorların %20.7 (%19-100) doğru yapabilmiştir. Yapılan sınavda; hasta takibinde PAK kullanma sıklığı, PAK yerleştirme sıklığı, eğitim hastanesi olup olmaması başarıyı etkilediği grlmştir. EH YB yapılan çalışmada PAK gurubunda kateterlerin bir kısmı bu konuda deneyimli kişiler tarafından bir kısmı da bu konu da deneyimli kişilerin gözetimi altında yerleştirilmiştir. EH YB yapılan bu çalışmada ölçümlerin doğru yapıldığı düşünülse bile kardiyak patolojilerde, mitral kapak ile pulmoner arter arasında basınçları etkileyecek patolojilerde ölçümler n yükü göstermeyebilir. Bu nedenle çalışmada ölçümleri etkileyebilecek bu durumlar hakkında bilgi sahibi olunmamıştır.

Pulmoner arter kateterizasyonu invazive bir işlem olduğu için kateterizasyon sırasında komplikasyon gelişebilir. PAC-Man ve ESCAPE alışmalarında PAK yerleşimi sırasında komplikasyon oranları sırası ile %10 ve %5 olarak belirtilmiş en fazla komplikasyon PAC-Man çalışmasında %4 oranı ile hematom iken ESCAPE çalışmasında %2.5 oranı ile kateter dğmlenmesidir.

1990 yılında Boyd ve arkadaşlarının 528 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; PAK yerleştirilen 528 hastanın 126'sında komplikasyon gelişmiş bu komplikasyonların 23' (%4.4) ciddi olmasına rağmen hiçbiri direk ölümle sonuçlanmamıştır (77).

Santral kateter yerleşimi sonrası hayatını kaybeden 141 hasta üzerinde yapılan otopsi çalışmasında; PAK yerleştirilen 99 hastanın 33'ünde (%33), santral kateter

yerleştirilen 42 hastanın 12'sinde (%29) trombüs saptanırken, iki hastada pulmoner arter rüptürü tespit edilmiştir (78).

Elliot ve arkadaşlarının PAK yerleştirdikleri 116 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada; 2 (%1.7) hastada kateter enfeksiyonuna bağlı stafilokokal bakteriyemi 2 (%1.7) hastada kateter yerleşimine bağlı subklavian ven trombozu ve 1 hastada pulmoner kapak perforasyonu gözlenmiştir (79).

Sprung ve arkadaşlarının PAK yerleştirilen 307 hastanın 293'u üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaların %3'ünde PAK yerleşiminden önce sağ kalp bloğu yokken PAK yerleşimi sonrası sağ kalp bloğu saptanmıştır (80).

Yine Sprung ve arkadaşlarının yürüttüğü bir diğer çalışmada PAK yerleştirilen 60 hastanın 29'unda (%48) kateter yerleştirilirken ventriküler extrasistol görülmüş, 20 (%33) hastada ventriküler taşikardi saptanmış, bir hastada ise kateter yerleşimine bağlı ventriküler fibrilasyon gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir (81).

EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmada iki hastada kateter yerleştirme sırasında ventriküler ekstrasistol, bir hastada ventriküler taşikardi gelişmiştir. Kateterin geri çekilmesi ile semptom düzelmiş bu nedenle komplikasyonun, kateter ucunun ventrikül duvarına değmesi sonucu geliştiği düşünülmüştür. Hastalara kateter komplikasyonuna yönelik medikal tedavi uygulanmamıştır. Bir hastada kateter yerleşiminden 24 saat sonra yapılan ölçümde kateter ucundaki balonun patlak olduğu tespit edilip kateter değiştirilmiştir. Çalışma sırasında ölümcül bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Ağır sepsis kliniğine sahip hastaların mortalitesi üzerinde tek etkili faktör kateterin doğru yerleştirilmesi değildir. Sepsisteki hastalarının büyük bir çoğunluğu, solunum yetmezliği nedeni ile mekanik ventilasyon gereksinimi duymaktadır. Hastaya tanı erken dönemde konup, tedavi en kısa zamanda başlansa bile; takip sırasında gelişebilecek ventilatör ilişkili pnömoni, yetersiz stres ülser proflaksisi sonucu kanama veya yetersiz derin ven trombozu proflaksisi sonucu gelişen tromboz, uzun süre takip edilen hastalarda görülebilecek bası yaraları gibi ek problemler nedeni ile hastanın mortalite ve morbiditesi katlanarak artmaktadır. Ağır sepsis tedavisi, intravasküler volüm düzeyine göre "sıvı ver veya verme"nin çok daha ötesindedir.

Ağır sepsis ve septik şokta enfeksiyon kaynağı ile ilgili çalışmalar; enfeksiyonun toplum kaynaklı mı, yoksa hastane kaynaklı mı olduğundan çok, enfeksiyon odağı ile

ilgilidir. 1963 ile 1998 yılları arasında 8.667 ağır sepsis ve septik şok hastası üzerinde yapılan 16 ayrı çalışmanın sonuçlarına göre enfeksiyon odağı olarak akciğer (%35) abdomen (%21) üriner sistem (%13) cilt ve yumuşak doku (%7) olarak belirlenmiştir (19).

Ancak 65 yaşı üzerindeki kişilerde idrar yolu enfeksiyonu en sık görülen odaktır. 1980'li yıllardan sonra ağır sepsis ve septik şok hastalarında predominant patojen olarak gram pozitif bakteriler gram negatif bakterilerin yerini almıştır (7).

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarının oluşturduğu 339 yoğun bakım hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada enfeksiyon odağı olarak akciğer (%21), abdomen (%20), idrar yolları (%20), endokardit (%4), diğer (%10) tespit edilmiştir. Patojen mikroorganizmalar arasında *Escherichia coli* (%25) ilk sırayı alırken *Streptococcus pneumoniae* (%16) ikinci sırada yer almış ve *Staphylococcus aureus* (%14) onu izlemiştir (82).

EÜİH YBÜ yapılan çalışmada hastalardan alınan örneklerde SVK grubunda 9 (%60); PAK grubunda 9 (%64.3) üreme tespit edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar aşağıda belirtilmiştir.

SVK grubunda; 3 (%20) hastada *Candida albicans*, 3 (%20) hastada *Acinetobacter baumannii*, 2 (%13.3) hastada *Escherichia coli*, 1 (%6.7) hastada *Klebsiella pneumoniae*, 2 (%13.3) hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 1 (%6.7) hastada *Corynebacterium urealyticum* üremesi tespit edilmiştir.

PAK grubunda; 1 (%7.1) hastada *Candida albicans*, 6 (%42.9) hastada *Acinetobacter baumannii*, 5 (%35.7) hastada *Escherichia coli*, 1 (%7.1) hastada *Stenotrophomonas maltophilia*, 3 (%21.4) hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 1 (%7.1) hastada *Corynebacterium urealyticum* üremesi tespit edilmiştir.

Patojen mikroorganizmalar arasında maya ve dirençli gram negatif bakterilerin olması üriner kateter kullanımı ile ilgili olabildiği gibi yoğun bakım ünitesinde çalışan yardımcı personelin bir hastadan fazla hastaya hizmet veriyor olması, enfeksiyon kurallarına yeterince uyulmaması nedeni ile de olabilir.

6. SONUÇLAR

EÜİH YBÜ yapılan bu çalışmanın sonuçları; literatürde ağır sepsis hastaların yönelik yapılan benzer çalışmalar ile uyumludur.

Çalışma sonuçlarına göre;

1. Ağır sepsis hastalarında EHYT'de PAK ile uygulanan yöntem ve SVK ile uygulanan yöntem arasında fark yoktur.
2. Ağır sepsis hastalarında a PAK ile uygulanan yöntem ve SVK ile uygulanan yöntem arasında mekanik ventilatörde kalış süresi açısından fark yoktur.
3. Ağır sepsis hastalarında PAK ile uygulanan yöntem ve SVK ile uygulanan yöntem arasında yoğun bakımda kalış gün süresi açısından fark yoktur.
4. Ağır sepsis hastalarında PAK ile uygulanan yöntem ve SVK ile uygulanan yöntem arasında organ yetmezliği düzeyi açısından fark yoktur.

Sonuç olarak pulmoner arter kateterizasyonu santral venöz kateterizasyona göre daha zor, daha riskli ve tecrübe gerektiren işlemdir. PAK verilerinin değerlendirilmesi daha ileri bilgi düzeyi gerektirir. Bu nedenle sepsis hastalarının EHYT'de yönetilmesinde SVK yöntemi uygulanması daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR:

- 1- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 2- Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625-33.
- 3- Nguyen HB. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.
- 4- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- 5- Marik PE. Pulmonary artery catheterization and esophageal Doppler monitoring in the ICU. *Chest* 1999;116:1085-91.
- 6- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natura. Department of Internal Medicine Iowa City, USA. *Clin Infect Dis* 1998;27:185-90.
- 7- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- 8- Piot P, Bartos M, Ghys PD, The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001;410:968-73.
- 9- Introduction to the Margaux Conference on Critical Illness: Activation of the coagulation system in critical illnesses. *Crit Care Med* 2000;28:1-3.
- 10- Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:3-9.
- 11- Padkin A, Goldfrad C, Brady R, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-8.

- 12-** Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
- 13-** The EPISPESIS group. EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-8.
- 14-** Finfer S, Bellomo R, Lipman J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:589-96.
- 15-** Yu DT, Black E, Sands KE, et al. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit Care* 2003;7:R24-34.
- 16-** Öncü S. Sepsisi tanıyor muyuz? *ANKEM Derg* 2006;20:40-40.
- 17-** American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 18-** Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- 19-** Sands KE, Bares DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;277:234-40.
- 20-** Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine 1992. *Chest* 2009;136:28.
- 21-** Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
- 22-** El-Salmalouti VT, Hamann L, Flad HD, et al. The biology of endotoxin. *Method Mol Biol* 2000;145:287-309.
- 23-** Wang JE, Jorgensen PF, Almlöf M, et al. Peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* induce tumor necrosis factor alpha, interleukin6 (IL-6), and IL-10 production in both T cells and monocytes in a human whole blood model. *Infect Immun* 2000;68:3965-70.
- 24-** Marsh CB, Wewers MD. The Pathogenesis of Sepsis: Factors That Modulate the Response to Gram-Negative Bacterial Infection. *Clin Chest Med* 1996;17:183-98

- 25- Bone CR, Grodzin CJ, Halk AR. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
- 26- Cinel I, Dellinger R. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:345-52.
- 27- Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-51.
- 28- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
- 29- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
- 30- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166:6952-63.
- 31- Bone RC. Gram negative sepsis; background, clinical features and intervention. *Chest* 1991;100:802-8.
- 32- Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, et al. A Simple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993;104:230-5.
- 33- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
- 34- Weinstein MP, Towns ML, Quarterny SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcomes of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
- 35- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- 36- Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
- 37- Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Current Infectious Disease Reports* 2006;8:358-65.

- 38-** Connors AF, McCaffree DR, Gray BA. Evaluation of right heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;308:263-8.
- 39-** Merrer J, De Jonghe B, Golliot F; French Catheter Group in Intensive Care. Complication of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700-7.
- 40-** Sznajder I, Zveibil FR, Bitterman H, et al. Central vein catheterization: Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 1986;146:259-61.
- 41-** Pulmonary artery catheter consensus conference participants. Pulmonary Artery Catheter Consensus conference. Consensus Statement. *Crit Care Med* 1997;25:910-25.
- 42-** Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
- 43-** Su F, Wang Z, Cai Y, et al. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: albumin, hydroxyethyl starch, gelatin or ringer's lactate-does it really make a difference. *Shock* 2007;27:520-6.
- 44-** Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- 45-** Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006;13:109-13.
- 46-** Trzeciak S, Dellinger RP, et al. Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006;129:225-32.
- 47-** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 48-** Spoelstrade Men AM, Girbes AR. Comment on "Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008" by Dellinger et al. *Intensive Care Med*;2008;34:1160-2.

- 49-** Andcr DS, Jaggi M, Rivers E, et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol* 1998;82:888-91.
- 50-** Silverman HJ, PenandaR, Orens JB, et al. Impaired beta adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamins. *Crit Care Med* 1993;21:31-9.
- 51-** Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesth* 2008;21:168-77.
- 52-** Morelli A. Effects of levosimendan on systemic & regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31:638-44.
- 53-** Jaber S, Chanques G, Borry J. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: Associated factors and consequences. *Chest* 2005;127:233-41.
- 54-** Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 55-** Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators Intensive versus conventional glukoz control in critially ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- 56-** Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. 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;9:764-70.
- 57-** Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001;5:1-69.
- 58-** Woolf S.H, Grol R, Hutchinson A. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-530.
- 59-** Kuperman GJ, Boyle D, Jha A, et al. How promptly are inpatients treated for critical laboratory results. *J Am Med Inform Assoc* 1998;5:112-9.
- 60-** Carson SS, Stocking C, Podsadecki T, 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;276:322-8.
- 61-** Martijn P, Graham R, Herwig G. An international sepsis survey: A study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Critical Care* 2004;8:409-13.
- 62-** Wennberg JE. Understanding geographic variations in health care delivery. *N Engl J Med* 1999;340:52-3.

- 63-** Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based Standard operating procedure and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:943-9.
- 64-** Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2707-13.
- 65-** Pinsky MR, Vincent JL. Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005;33:1119-22.
- 66-** Nelson DP, Bayer C, Samsel RW, et al. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl physiol* 1987;63:1487-92.
- 67-** Hayes MA, Timmin AC, Yau EH. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patient. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
- 68-** Scale TM, Maltz S, Yelon J et al. Resuscitation of multiple trauma and head injury: Role of crystalloid fluids and inotropes. *Crit Care Med* 1994;22:1610-15.
- 69-** Swan HJC, Ganz W, Forrester J, et al: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970;283:447-51.
- 70-** Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al. For the SUPPORT Investigators: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996;276:889-97.
- 71-** Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1998;94:1176-86.
- 72-** Tuchschmidt J, Fried J, Astiz M, et al. Elevation of cardiac output and oxygen improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
- 73-** Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
- 74-** Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the Pulmonary Artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;290:2713-20.

- 75-** Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. PAC-Man study collaboration; Assessment of clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man) : A randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;366:472-7.
- 76-** Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 1990;264:2928-32.
- 77-** Boyd KD, Thomas SJ, Gold J, et al. A prospective study of complications of pulmonary artery catheterization in 500 consecutive patients. *Chest* 1983;84:245-49.
- 78-** Ducatman BS, McMichan JC, Edwards WD. Catheter-induced lesions of the right side of the heart. A one-year prospective study of 141 autopsies. *JAMA* 1985;253:791-95.
- 79-** Elliot CG, Zimmerman GA, Clemmer TP. Complication of pulmonary artery catheterization in the care of critically ill patients. A prospective study. *Chest* 1979;76:647-52.
- 80-** Sprung CL, Elser B, Schein RM. Risk of right bundle-branch block and complete heart block during pulmonary artery catheterization. *Crit Care Med* 1989;17:1-3.
- 81-** Sprung CL, Jacobs LJ, Caralis PV, et al. Ventricular arrhythmias during Swan – Ganz catheterization of the critically ill patients. *Chest* 1981;79:413-15.
- 82-** Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and in appropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24.
- 83-** Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-55.

EKLER:

EK-1: APACHE II SKORLAMA SİSTEMİ

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek anormal aralık					Düşük anormal aralık			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenizasyon FiO ₂ ≥0,5 ise DO ₂ FiO ₂ <0,5 ise PaO ₂	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arteriyel 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
Venöz HCO ₃ * (venöz-mEq/L)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serum sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum potasyum (mEq/L)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2
Serum kreatinin** (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50-50,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Lökosit (/mm ³ x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Puan: 15-GKS									

*Eğer arteriyel kan gazı ölçümü yok ise kullanılır. **Akut renal yetmezlikte puan 2 ile çarpılır.

mEq: miliequvalan

Skorlama sistemi 3 aşamadan oluşur.

A-Akut Fizyoloji SKORU (APS): Yukarıda belirtilen 12 klinik parametreden alınan puanların toplamıdır. APS kısmı hesaplanırken bakılan parametrelerin son 24 saatteki en kötü değeri alınır. Bakılan parametre o gün ölçülmemişse 0 puan verilir.

B-Yaş puanı: Yaş < 44 = 0 puan, 45-54 = 2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥75 = 6 puan

C-Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immüsupresyon varsa*

a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan

b) Elektif post operatif hasta = 2 puan

Toplam Apache II skoru =A+B+C puanları toplanarak hesaplanır.

***Hepatik:** Biyopsi ile kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma.

Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar.

Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obsrükatif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon.

Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi.

İmmüsupresyon: İmmüsupresör, kemoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda).

EK-2: SOFA SİSTEMİ

	1*	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve doputamin **	Dopamin >5 ya da adrenalin ≤ 0,1 ya da noradrenalin ≤ 0,1 **	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin >0,1 ya da noradrenalin >0,1 **
Karaciğer Bilirubin mg/dl	1.2-1,9	2.0-5,9	6.0-11,9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dl ya da idrar debisi	1.2-1,9	2.0-3,4	3.5-4,9 Debi ≤ 500 ml/gün	>5 Debi ≤ 200 ml/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

*Bu sınırnın ötesindeki değerler 0 puan alır.

** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.

MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru

Skor 24 saat içindeki en kötü değere göre verilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır.

EK-3: GLASGOW KOMA SKALASI VE SKORU

Göz açma	Yok	1
	Ağrılı uyanarla	2
	Sözel uyanarla	3
	Spontan	4
Sözel cevap	Yok	1
	Anlaşılmaz sesler	2
	Anlamsız ama anlaşılabilir kelimeler	3
	Konfüze konuşma	4
	Oryante	5
Motor cevap	Hareket yok	1
	Anormal ekstansiyon (deserebre yanıt)	2
	Anormal fleksiyon (dekortike yanıt)	3
	Ağrıdan kaçıyor	4
	Ağrıyı lokalize ediyor	5
	Emirlere uyuyor	6

Glasgow Koma Skoru (3 skalanın toplamı)*

*En kötü skor 3 ve en iyi skor 15 puandır endotrakeal tüple en yüksek puan 11'dir.

EK-4: HASTA İSİMLERİNİN BAŞ HARFLERİ VE PROTOKOL NUMARALARI:

1- M.Ö	1363041	16- M.T	1917875
2- M.Ö	1885291	17- M.Y	1277946
3- E.K	1449755	18- M.Ş	1910061
4- E.D	1923095	19- F.E	1575461
5- H.A	1924394	20- E.N	1948380
6- E.E	1884722	21- F.S	1246493
7- V.Ö	1913274	22- M.K	1989714
8- E.M	1613985	23- R.K	1962319
9- A.A	1994850	24- D.K	2011637
10- H.Y	1549255	25- İ.G	1348302
11- M.A	2009874	26- R.K	2054581
12- H.B	2030155	27- Y.A	1693168
13- D.D	1953284	28- F.B	1654759
14- F.T	1743139	29- N.İ	2047129
15- P.K	1897570		

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gülseren ALTUNYURT'a ait **AĞIR SEPSİS VE SEPTİK ŞOKTA ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİDE PULMONER ARTER KATETERİZASYONU İLE KONVANSİYONEL YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI** adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 19/09/2012.

İmza:



Başkan

Prof.Dr. Murat Sungur..... İmza

Üye

Prof.Dr. Bülent Tokgöz..... İmza

Üye

Prof.Dr .Bülent Eset..... İmza

Üye

Prof.Dr. Metin Özkan..... İmza

Üye

Yrd.Dr.Ramazan Coşkun İmza

