

HÜSEP  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SEPSİS ÇALIŞMALARI UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

# SEPSİS

## Patofizyolojiden Tedaviye

Editörler

Dr. Arzu Topeli İskit  
Dr. N. Ebru Ortaç Ersoy  
Dr. Burçin Halaçlı  
Dr. Göksel Güven  
Dr. Esat Kıvanç Kaya  
Dr. Mehmet Yıldırım

Hipokrat  
Yayıncılık

© 2024 SEPSİS Patofizyolojiden Tedaviye

ISBN: 978-625-6429-68-0

e-ISBN: 978-625-6429-69-7

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Hipokrat Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bölümler içinde kullanılan resim ve bilgilerin sorumluluğu o bölümün yazar(lar)ına aittir.

Editörler

**Dr. Arzu Topeli İskit**

**Dr. N. Ebru Ortaç Ersoy**

**Dr. Burçin Halaçlı**

**Dr. Göksel Güven**

**Dr. Esat Kıvanç Kaya**

**Dr. Mehmet Yıldırım**

Cankara Tıbbi Malzeme Ltd.Şti'ye  
kitabın basımı konusunda koşulsuz desteği için teşekkür ederiz.

Yayıncı

**Hipokrat Yayınevi**

Grafik-Tasarım

**Hipokrat Grafik Tasarım**

Baskı - Cilt

**Ankara Özgür Matbaacılık Basım Yayın Dağ. San. Tic. A.Ş.**

1250 Cadde No: 25 Ostim OSB Yenimahalle / Ankara

**Hipokrat**  
Yayıncılık

Süleyman Sırrı Cad. No:16/2 Sıhhiye  
Tel: (0312) 433 03 05 - 15 ANKARA  
www.hipokratkitabevi.com



# Önsöz

iii

Hipokrat zamanından itibaren bilenen sepsis için, 1904 yılında Sir William Osler, “The Evolution of Modern Medicine” kitabında “Hastaların enfeksiyondan ziyade vücudun enfeksiyona verdiği yanıt neticesinde kaybedildiğini” dile getirmiştir.

Tahminen Dünyada yılda 50 milyon kadar bireyi etkileyen ve her 5 ölümden birinin nedeni olan sepsisin önlenmesi, tanısı ve klinik yönetimi ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2017 yılında bir karar yayınlanmıştır ve sepsis bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir.

Sepsis yoğun bakım ünitelerinin en önemli yatış ve ölüm nedenleri arasında yer almakta, septik şok ise yatan hastalarda en önde gelen şok tipi olarak görülmektedir. Yoğun bakım bilim dalı başta olmak üzere klinik tıp bilimleri ve çoğu temel bilimleri ilgilendiren karmaşık bir patofizyolojiye sahip sepsis, hala çok bilinmeyen olduğu objektif tanı kriterlerinin olmadığı, tanının klinik bulgulara dayalı olduğu ağır bir klinik tablodur.

Dünyada sağlık çalışanlarında dahi farkındalığın az olması, toplumda az bilinmesi nedeni ile Küresel Sepsis Birliği (“Global Sepsis Alliance”) başta olmak üzere sepsis alanında pek çok kuruluş oluşturulmuştur. Bu oluşumlar toplumda ve sağlık çalışanları arasında sepsis farkındalığının artması, erken tanı ve tedavinin sağlanması için çalışmalar yapmaktadır.

2020 yılında Hacettepe Üniversitesi bünyesinde kurulan kısa adı HÜSEP olan Sepsis Çalışmaları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin 18 bölümden oluşan 24 yazarlı ilk kitabı olan “Sepsis: Patofizyolojiden Tedaviye” sepsis ile ilgili güncel bilgileri derleyerek sepsis hastaları ile ilgilenen, bu alanda eğitim ve araştırma faaliyetleri yürüten hekimlere yönelik hazırlanmıştır.

*Alanında uzman hekim ve akademisyenlerin titizlikle ve en güncel bilgiler ile oluşturdukları bu kitabın, hastalarımıza, eğitime ve bilime katkı sunması dileği ile ...*



# Katkıda Bulunanlar

## Prof. Dr. Alper B. İskit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

## Prof. Dr. Arzu Topeli İskit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Yoğun Bakım BD.

## Prof. Dr. Banu Sancak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

## Uzm. Dr. Begüm Erdemir

Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

## Uzm. Dr. Berrin Er

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

## Dr. Öğr. Üyesi Burçin Halaçlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Yoğun Bakım BD.

## Arş. Gör. Dr. Büşra Köksoy

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

## Uzm. Dr. Canan Esin Sağlam

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Yoğun Bakım BD.

## Uzm. Dr. Cemile Altun

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım

## Prof. Dr. Dilek Yeşim Metin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

## Prof. Dr. N. Ebru Ortaç Ersoy

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Yoğun Bakım BD.

**Dr. Öğr. Üyesi Emre Kara**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD.

**Dr. Öğr. Gör. Esat Kıvanç Kaya**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Yoğun Bakım BD.

**Uzm. Dr. Gamze Erdem**

Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

**Doç. Dr. Göksel Güven**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Yoğun Bakım BD.

**Uzm. Dr. Gülay Tök**

Çankırı Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

**Uzm. Dr. Gülçin Yamanyar**

Bursa Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

**Prof. Dr. Kutay Demirkan**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yıldırım**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Yoğun Bakım BD.

**Uzm. Dr. Melahat Yalçın Solak**

Harran Üniversitesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi

**Uzm. Dr. Saliha Bozkurt Esengül**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. (2019-2023)

**Doç. Dr. Sevil Oskay Halaçlı**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD., Pediatrik İmmünoloji BD.

**Uzm. Dr. Taha Koray Şahin**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Yeşim Beşli**

İstanbul Amerikan Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

# İçindekiler

vii

## Bölüm 1

### Sepsis Tanımları ..... 1

GÜLAY TÖK • EBRU ORTAÇ ERSOY

## Bölüm 2

### Sepsis Epidemiyolojisi ..... 11

MEHMET YILDIRIM • ARZU TOPELİ İSKİT

## Bölüm 3

### Sepsis Etiyolojisi, Risk Faktörleri ..... 25

BEGÜM ERDEMİR • N. EBRU ORTAÇ ERSOY

## Bölüm 4

### Sepsis İmmünolojisi ..... 49

BURÇİN HALAÇLI • SEVİL OSKAY HALAÇLI

## Bölüm 5

### Sepsis ve Endotel ..... 69

ALPER B. İSKİT

## Bölüm 6

### Sepsiste Mikrodolaşım ..... 83

BÜŞRA KÖKSOY • GÖKSEL GÜVEN

## Bölüm 7

### Sepsis ve Koagülasyon ..... 93

TAHA KORAY ŞAHİN • GÖKSEL GÜVEN

**Bölüm 8****Sepsis Araştırmalarında Hayvan Modelleri ..... 107**

ALPER B. İSKİT

**Bölüm 9****Sepsiste Hemodinamik Değişiklikler ve Monitörizasyon..... 113**

GAMZE ERDEM • GÖKSEL GÜVEN

**Bölüm 10****Sepsisin Mikrobiyolojik Tanısı ..... 141**

YEŞİM BEŞLİ • DİLEK YEŞİM METİN • BANU SANCAK

**Bölüm 11****Sepsis Tanısında Biyobelirteçler ..... 161**

CANAN ESİN SAĞLAM • ARZU TOPELİ İSKİT

**Bölüm 12****Sepsis Yönetimi, Genel İlkeler, Demetler ..... 181**

ARZU TOPELİ İSKİT

**Bölüm 13****Antimikrobiyal Tedavi İlkeleri ve Uygulaması ..... 183**

CEMİLE ALTUN • EMRE KARA • KUTAY DEMİRKAN

**Bölüm 14****Sepsiste Sıvı Tedavisi ..... 225**

MELAHAT YALÇIN SOLAK • ARZU TOPELİ İSKİT

**Bölüm 15****Sepsiste Vazoaktif İlaç Tedavisi..... 239**

ESAT KIVANÇ KAYA • ARZU TOPELİ İSKİT • ALPER B. İSKİT



## Bölüm 16

### Sepsiste Diğer Tedavi Yaklaşımları ..... 259

BERRİN ER • BURÇİN HALAÇLI

## Bölüm 17

### Sepsiste Kaynak Kontrolü ..... 275

SALIHA BOZKURT • BURÇİN HALAÇLI

## Bölüm 18

### Çoklu Organ Yetmezliği ..... 283

GÜLÇİN YAMANYAR • GÖKSEL GÜVEN



# Sepsis Tanımları

GÜLAY TÖK • EBRU ORTAÇ ERSOY

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen disregüle konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit edici organ disfonksiyonudur<sup>1</sup>. Sepsis kelimesi, eski Yunanca'da çürüme anlamına gelmektedir. Hipokrat döneminden beri tanımlanmıştır<sup>2,3</sup>. Onbeşinci yüzyılda Niccolo Machiavelli "telaşlı ateşin (sepsis) başlangıcını tanımak zordur ama tedavisi, yakın takip ve ilgiyle kolaydır" şeklinde sepsis hakkında görüş bildirmiştir<sup>3</sup>. 1892'de ise Sör William Osler "hasta enfeksiyondan ziyade vücudun enfeksiyona verdiği tepkiden ölüyor gibi görünüyor" şeklinde bir tanımlama yapmıştır<sup>4</sup>. Bu tanımlama şu anda kullanımda olan sepsis tanımı ile benzerdir.

Enfeksiyona sistemik yanıtı tanımlamak için kullanılan terminolojide birçok belirsizlik vardır. Bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi çeşitli terimler, genellikle birbirinin yerine kullanılmıştır. Sepsis tanımları 1991 (Sepsis-1), 2001 (Sepsis-2) ve yeni edinilen bilgi ve tecrübelerin ışığında en son 2016'da (Sepsis-3) güncellenmiştir. Sepsis yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık ölüme neden olan hastalıktır ve yüksek hastane mortalitesine sahiptir<sup>5,6</sup>.

Sepsise özgün bir tanımlama bulunmamaktadır. Sepsis klinik bir tanıdır. Günümüzde kullanılan tanımlamalar enfeksiyonu olan bir hastada organ disfonksiyon varlığı ve prognoz tahmini ile şekillenmiştir.

Sepsis için yıllar içerisinde yapılan tanımlamalardan, bu tanımlamaların eksik yanları ve değişim süreçleri nasıl ilerlediğine göz atmak gerekir ise ilk tanımlama olarak Sepsis-1'den başlayabiliriz.

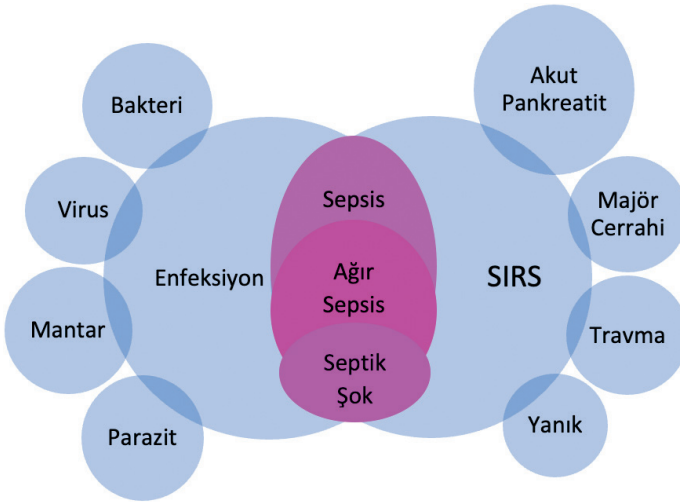
## Sepsis-1

1991'de yapılan tanımlamada; enfeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtı açıklamak için **sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)**, **sepsis**, **ağır sepsis** ve **septik şok** terimleri kullanılmıştır<sup>7</sup>.

SIRS; akut ancak spesifik olmayan hastalıklarda ortaya çıkan ilk klinik belirtilerden oluşmaktadır. Sendrom olarak adlandırılmasının nedeni benzer bulguların akut pankreatit, majör cerrahi, travma ve yanık gibi farklı nedenlerle ortaya çıkabilmesidir. Etiyolojik faktöre bakılmaksızın hastalar aşağıdakilerden iki veya daha fazla kriteri karşılıyorsa SIRS olarak tanımlanır;

- Ateş  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ya da  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Nabız  $>90/\text{dk}$
- Solunum Sayısı  $>20/\text{dk}$  ya da  $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$
- Beyaz Küre Sayısı  $>12,000/\mu\text{L}$ ,  $<4000/\mu\text{L}$  ya da  $>10\%$  immatür bant formları

Sepsis-1'de; SIRS kriterlerini karşılayan hastanın şüpheli ya da kanıtli enfeksiyonu olması sepsis olarak tanımlanmıştır. Her türlü mikroorganizma sepsis nedeni olabilir. Sepsis için pozitif kan kültürü olarak tanımlanan bakteriyemi gerekli değildir<sup>2</sup>. Eğer mevcut duruma organ disfonksiyonu eklenir ise ağır sepsis olarak adlandırılmaktadır. Septik şok ise, ağır sepsisi olan hastalarda akut kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu gelişerek sıvı tedavisine yanıt vermeyen vazopressör tedavi gerektiren dirençli hipotansiyon olmasıdır (Şekil 1.1). Sepsis ilişkili hipotansiyon için başka nedenle açıklanamayan sistolik kan basıncının (SKB)  $<90\text{ mmHg}$  olması ya da bazal değerinden  $\geq 40\text{ mmHg}$  düşüş olması kabul edilmiştir. Sepsis-1 kriterlerinde organ yetmezliğini belirleyici kriterler olmaması nedeni ile 2001'de tanımı güncelleme ihtiyacı doğmuştur.



**Şekil 1.1** Sepsis-1 tanımı. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) çok sayıda nedene bağlı olarak gelişir. Enfeksiyona karşı gelişen SIRS sepsis, organ disfonksiyonu gelişen sepsis ağır sepsis, sıvı tedavisine dirençli vazopressör gerektiren hipotansiyon ise septik şok olarak tanımlanır<sup>7</sup>.

## Sepsis-2

Sepsis-2 tanımlamasında tanımlar aynı kalmış ancak sepsis belirti ve semptomlarının genişletilmiş bir listesinin, enfeksiyona klinik yanıtı daha iyi yansıtabileceği belirtilmiştir<sup>8</sup> (Tablo 1.1). Hasta başı klinik değerlendirmenin tanı kriterlerinden daha etkili olacağı düşünülmüştür.

Şiddetli sepsis tanımı 2001 yılında yapılmış olan tanımlamada değiştirilmemiş ve organ disfonksiyonu ile komplike olan sepsis olarak ifade edilmiştir. Septik şok

**Tablo 1.1** Sepsis tanısı için klinikte kullanılabilecek kriterler (Sepsis-2 tanımlamasına göre)

<b>Enfeksiyon (şüpheli veya belgelenmiş) ve aşağıdakilerden bazıları:</b>
<b>Genel değişkenler</b> Ateş (>38,3°C) Hipotermi (<36°C) Nabız >90 /dk veya yaşa göre normal değer 2 SS üzerinde takipne Bozulmuş zihinsel durum Önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi (idrar çıkışının 24 saatte <20 ml/kg olması) Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu >120 mg/dL veya >7,7 mmol/L)
<b>Enflamatuvar değişkenler</b> Lökositoz (>12.000/µL) Lökopeni (<4000/µL) >%10 immatür formlarla normal lökosit sayısı CRP normal değer 2 SS üzerinde PCT normal değer 2 SS üzerinde
<b>Hemodinamik değişkenler</b> Arteriyel hipotansiyon (yetişkinlerde SKB <90 mmHg, OAB <70 mmHg veya SKB <40 mmHg düşüş) veya yaşa göre normalin 2 SS altında) SvO <sub>2</sub> <%70 Kardiyak indeks >3,5 L/dk
<b>Organ fonksiyon bozukluğu değişkenleri</b> Arteriyel hipoksemi (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <300) Akut oligüri (en az 2 saat boyunca idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat veya 45 mmol/L) Kreatinin artışı >0,5 mg/dL Pıhtılaşma anormallikleri (INR>1,5 veya aPTT >60 saniye) Ileus (bağırsak seslerinin olmaması) Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/µL) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 mmol/L)
<b>Doku perfüzyon değişkenleri</b> Hiperlaktatemi (>1 mmol/L) Azalmış kapiller dolun

SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, SKB: Sistolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SvO<sub>2</sub>: Santral venöz oksijen saturasyonu, PaO<sub>2</sub>: Kısmi arteriyel oksijen basıncı, FIO<sub>2</sub>: İnspiratuvar oksijen fraksiyonu, INR: International normalized ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ise, başka nedenlerle açıklanamayan kalıcı arteriyel hipotansiyon ile karakterize akut dolaşım yetmezliği durumu olarak belirtilmiştir. Hipotansiyon, yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altında, ortalama arter basıncının 60 mmHg'in altında veya sistolik kan basıncında başlangıca göre 40 mmHg'den fazla azalma olmasıdır.

Sepsisli hastaların heterojen olması, prognoz tahmini ve risk sınıflandırmasını zorlaştırmaktadır. Kullanılan skorlama sistemlerinde yalnızca fizyolojik anormallikler değerlendirilmekte olup, hastaya özel değerlendirme yapılamamaktadır. Bu nedenle sepsisin malign hastalıklarda kullanılan evreleme yöntemine (TNM evreleme gibi) benzer şekilde evrelendirilmesinin daha iyi bilgi vereceği düşünülmüştür.

Ciddi enfeksiyonları olan kritik hastaların yönetimi, predispozan faktörler ve hastalık öncesi durumlar altta yatan enfeksiyonun doğası, konak yanıtının özellikleri ve ortaya çıkan organ işlev bozukluğunun değerlendirilmesi ile daha iyi olabilir. Bu nedenle Sepsis-2 tanımlamasında ayrıca bir evreleme yapılmasının uygun olacağı düşünülmüş ve PIRO (P, Predisposition (Risk faktörleri); I, Infection (Enfeksiyon); R, Response (Yanıt); Organ dysfunction (Organ fonksiyon bozukluğu) uygulamasının sepsis evrenlenmesinde kullanımı önerilmiştir<sup>8,9</sup>.

SIRS kriterlerinin enfeksiyon dışı nedenlerle ve organ disfonksiyonu olmayan basit enfeksiyonlarda da görülebilmesi, bu kriterlerin sepsis tanım ve tanısında kullanımında çekincelere neden olmuştur. Enfeksiyon ve yeni gelişen organ yetmezliği ile yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların bazılarında da SIRS kriterlerinin bulunmadığı gösterilmiştir<sup>7,10</sup>. Kaukonen ve ark. yaptığı bir çalışmada SIRS pozitif ağır sepsisli (2 veya daha fazla kriter mevcut) hastalar ile SIRS negatif ağır sepsisli (2'den az kriter mevcut) hastaların benzer mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak SIRS kriter pozitifliği arttıkça mortalitede doğrusal bir artış olduğu ve sepsis hastalarının her sekizinden birinde SIRS'ın negatif olduğu bulunmuştur. Bu bulgular ışığında pozitif SIRS kriterlerinin sınırının 2 ve üzeri şeklinde kabul edildiğinde düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu düşünülebilir<sup>11</sup>. 2014'te yapılan bir çalışmada ise; SIRS pozitif olan hastaların %38'nin varsayılan bir enfeksiyonu olup, SIRS negatif olan hastaların %21'nin varsayılan bir enfeksiyonu olduğu tespit edilmiştir ve yoğun bakımda yatan tüm hastalardaki SIRS sensitivitesi %52 (%95 GA, %46-%58), varsayılan enfeksiyonu olan hastalarda %66 (%95 GA, %56-%75), varsayılan enfeksiyonu olmayan hastalarda ise %43 (%95 GA, %36-%51) olarak bulunmuştur<sup>12</sup>. Bu nedenle sepsis olan tüm hastaların bir enfeksiyona sahip olmasına karşın SIRS kriterlerini karşılayan tüm hastaların enfeksiyonunun bulunmaması, enfeksiyon kaynaklı olan ya da olmayan yoğun bakıma yatan tüm hastalarda yüksek oranda SIRS pozitif olması sebebi ile daha spesifik davranabilmek ve daha tanımlayıcı olması için SIRS kriterleri sepsis tanımlamasından kaldırılmıştır<sup>13,1</sup>.

Ayrıca; sepsisin sadece pro-inflamatuvar bir durum olmadığı, erken dönemde anti-inflamatuvar sürecin de rolü olduğunun anlaşılmasıyla sepsisin daha çok kontrolsüz proinflamatuvar süreci gösteren SIRS ile sınırlandırılmayacağı anlaşılmıştır<sup>13-15</sup>. Bu nedenle sepsis tanımlamaları güncellenerek Sepsis-3 kriterleri oluşturulmuştur. Ancak 2021 uzlaşısı raporunda SIRS skorlamasının da özellikle yoğun bakım dışındaki hastaların tanınması için kullanılması önerilmiştir<sup>16</sup>.

## Sepsis-3

Son olarak sepsis tanımlamaları 2016'da yayınlanan uzlaşısı raporunda değiştirilmiş ve sepsis konağın enfeksiyona uygun olmayan tepkisinden kaynaklanan yaşamı tehdit eden bir organ yetmezliği tablosu olarak tanımlanmıştır<sup>13</sup>. Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skorunda (SOFA) (Tablo 1.2) iki veya daha fazla puan artışı olması organ yetmezliği olarak kabul edilir. Tanıma göre enfeksiyon ve SOFA skoru

$\geq 2$  olması sepsis olarak kabul edilir. Septik şok, sepsisin bir alt tipi olarak tanımlanır ve sepsisin kendisinden daha yüksek ölüm riskiyle ilişkili dolaşım, hücrel ve metabolik dengesizlik ile kendini gösterir.

Septik şok tanısı için kriterler şunlardır; hipovoleminin uygun şekilde yönetilmesinden sonra ortalama arter basıncının  $>65$  mmHg üzerinde tutulması için vazopressör tedavisi gerekmesi ve serum laktat düzeyinin  $2$  mmol/L'nin üzerinde olması<sup>17</sup>.

Yoğun bakım dışındaki ayaktan ve acil hastane başvurularında enfeksiyon ve sepsis şüphesi olan hastalarda tedaviye başlama gecikmelerini önlemek için SOFA ölçeğinin basitleştirilmiş yeni bir versiyonu olan hızlı SOFA (qSOFA) adı verilen puanlama sistemi kullanılması hızlı tanı için önerilmiştir. qSOFA ölçeği hastanın zihinsel, kardiyovasküler ve solunum durumunu değerlendirir. Hipotansiyon için kriter sistolik kan basıncının  $<100$  mmHg olması, takipne için solunum hızının  $>22$ /dk olması ve Glasgow koma skalası'nın (GKS)  $<15$  olmasıdır. qSOFA'nın sepsisi tanımlamadığı, ancak klinik kötüleşme riskinin arttığına bir göstergesi olduğu için potansiyel sepsis riski taşıyan tüm hastaların hızlı bir şekilde tanımlanmasına izin verdiğini vurgulanmaktadır. qSOFA'nın temel avantajları; ölçümünün kolay olması, laboratuvar testi gerektirmemesi ve hızlı ve tekrar edilebilir olmasıdır. qSOFA skoru, yüksek riskli hastaları mümkün olan en kısa sürede tespit etmek için biyobelirteçler yerine klinik kriterleri kullanmaktadır<sup>1</sup>.

Yoğun bakım dışındaki hastalarda yapılan incelemelerde mortalite ve uzun süreli yoğun bakım yatışı açısından karşılaştırıldığında qSOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir<sup>18</sup>. Yoğun bakım dışında mortalite öngörüsü açısından SIRS ve qSOFA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada sırasıyla %25,3 ve %41,4 mortaliteyi belirledikleri görülmüştür ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir<sup>19</sup>. Yapılan başka bir çalışmada, acil servise kabul edilen ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda qSOFA skorunun mortalite öngörüsü %92 (%95 GA, %89-%94) olarak tespit edilmiştir ve %96 sensitivite ve %87 spesifiteye sahiptir<sup>20</sup>. Yine, Klimpel ve ark. yaptığı çalışmada qSOFA pozitif olan hastaların olmayan hastalara göre daha yüksek hastane mortalitesine sahip olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %44,7 ve %20,3) ve qSOFA  $\geq 2$  olması halinde sepsis teşhisinde %52,9 sensitiviteye ve %98,3 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür<sup>21</sup>.

Moskowitz ve ark. yaptıkları bir çalışmada acil servislerde qSOFA'nın sepsisi öngörmede spesifitesinin yüksek olduğu ama yoğun bakım yatışını, ilk 48 saat içerisinde gerekli olacak tedavileri (vazopressör tedavisi, solunum destek tedavisi, invaziv kateterlere ihtiyaç ya da renal replasman tedavisi) öngörmek için sensitivitesinin zayıf olduğunu göstermiştir<sup>22</sup>. Acil servise başvuran otuz bin hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada da sonuçlar benzer olup; qSOFA'nın yoğun bakım ünitesine kabul ya da mortaliteyi öngörmedeki sensitivitesi %53 bulunmuştur<sup>23</sup>. Ancak arteriyel  $pH \leq 7,30$  olur ise qSOFA'nın mortalitedeki sensitivitesi %67,5'e kadar çıkabilmektedir<sup>24</sup>. Bu bilgiler ışığında, acil servise başvuran hastaların servise mi yoksa yoğun bakıma mı uygun olması ayırımında maalesef qSOFA net bilgi verememektedir. Ancak zaman ile yarışılan bir süreçte sepsis teşhisinde qSOFA gibi bir tarama skoru

çok önemlidir. Veri toplama aralığı artarsa veya erken puanlama yapılırsa kötüleşen ve sepsis olan hastaların tanınması zor olabilir.

Ayrıca qSOFA enfekte hastalar dışında hesaplanmamıştır. Her ne kadar enfeksiyon tanısı hızlı bir şekilde konularak tedavi başlanıyor olsa da enfeksiyöz olan ve olmayan hastaların ayırımında kullanılmamaktadır<sup>13,25,26</sup>. Ayrıca bilinç düzeyi analizinde bazal bilinç düzeyinin bilinmiyor olması ya da Alzheimer, demans gibi bilinç düzeyini etkileyen durumlar da qSOFA'nın performansını etkilemektedir<sup>25</sup>.

qSOFA ve SOFA prognoz tahmin ve tarama ölçekleri olup, sepsis tanısının kesin klinik tanı araçları olarak değerlendirilmemelidirler. SOFA skorlamasının yapılabilmesi için mutlaka laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır ve ilk başvuru anında hesaplanamayacağından tanı ve tedavide gecikmelere sebep olabilir. Bu nedenle SOFA çoğunlukla yoğun bakımda yatan ve takip edilen hastalarda kullanılır. SOFA altı sistemde (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler, renal ve santral sinir sistemi) organ disfonksiyonunu tanımlamaktadır (Tablo 1.2). Skor 0 ile 24 arasında bir değer alır. Yoğun bakımda yatan hastaların 24 saat içindeki en kötü değerleri skorlamaya katılır ve tekrarlayan değerlendirmeler yapılır. Ancak kardiyovasküler parametreler verilen tedavilerden (vazopressör tedaviler) etkilenebileceği için yanıltıcı olabilir ve hesaplama yaparken dikkatli olunmalıdır<sup>27</sup>.

Enfeksiyon şüphesi olan YBÜ hastalarında hastane mortalitesi için SOFA (AUROC=0,74; %95 GA, 0,73-0,76) ile değerlendirme, SIRS'a (AUROC= 0,64; %95

**Tablo 1.2** Ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru<sup>26</sup>

SOFA skoru	0	1	2	3	4
<b>Solunum</b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤ 100
SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>		221-301	142-220	67-141	<67
<b>Koagülasyon</b>					
Trombosit (x1000/µL)	>150	≤150	≤100	≤50	≤ 20
<b>Karaciğer</b>					
Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2_1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Bilirubin mol/L	<20	20-32	33-101	102-204	≥ 204
<b>Kardiyovasküler</b>					
Hipotansiyon (mcg/kg/dk)	Yok	OAB<70	Dopamin≤5 Dobutamin≤5	Dopamin>5 Epinefrin≤0,1 Norepinefrin≤0,1	Dopamin ≥15 Epinefrin>0,1 Norepinefrin >0,1
<b>Nörolojik</b>					
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Kreatinin mg/dL	<1,2	1,2-3,4	2,0-3,4	3,5-4,9	>5
Kreatinin mmol/L	<110	110-170	171-209	300-440	>440
İdrar Çıkışı mL/gün				<500	<200

PaO<sub>2</sub>: Kısmi arteriyel oksijen basıncı, FIO<sub>2</sub>: İnspiratuar oksijen fraksiyonu, SaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen saturasyonu, OAB: Ortalama arteriyel basınç, GKS: Glasgow Koma Skoru



GA, 0,62-0,66) göre daha üstün bulunmuştur. SOFA skorundaki 2 veya daha büyük değişikliğin öngörü geçerliliği de benzer rapor edilmiştir (AUROC=0,72; %95 GA, 0,70-0,73).

Yoğun bakım ünitesi dışındaki ve enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, hastane mortalitesinin SOFA (AUROC=0,79; %95 GA, 0,78-0,80) veya SOFA skorundaki değişiklik (AUROC=0,79; %95 GA, 0,78-0,79) ile ayırt edilmesi ise SIRS (AUROC=0,76; %95 GA, 0,75-0,77) ile benzer bulunmuştur<sup>1</sup>.

SOFA skorunun özelliği tekrarlanabilir olması ve böylelikle tedavi yanıtı ve prognoz tahmini açısından hastanın takip edilebilmesidir. Yapılan çalışmalarda, başlangıç skordan bağımsız olarak tekrarlayan SOFA değerlendirmeleri arasındaki fark 2 ve üzerinde olan hastalarda ölüm riskinin %50 arttığı bulunmuştur. Bu sebeple SOFA skorunda  $\geq 2$  artış olması organ fonksiyon bozukluğunu temsil etmektedir<sup>25,28</sup>. Böylelikle sepsis tanısı için aranan organ disfonksiyonu SOFA skorunda 2 puan veya daha fazla artma ile tanımlanmıştır<sup>1</sup>.

Yoğun bakım ünitesine kabulü öngörmede SOFA skoru yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Yapılan bir çalışmada YBÜ'ne kabulde SOFA skorunda  $\geq 2$  artış %97,4 sensitivite ve %17,1 gibi düşük bir spesifite gösterirken, SOFA skorunda  $\geq 4$  artışın %82,6 sensitiviteye ve %71,7 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre SOFA skorunda en az dört birimlik artışın YBÜ'ne kabul için daha spesifik olduğu kabul edilmiştir<sup>29</sup>. Ancak bu bilgi bağımsız olarak doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır, çünkü yapılan birçok çalışmada SOFA  $\geq 2$  artması organ disfonksiyonu ve mortalite öngörüsü açısından yeterli kabul edilmektedir<sup>30</sup>. Yine aynı çalışmada YBÜ'ne kabulde SOFA ile qSOFA ile karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan sırasıyla %81 ( %95 GA, %77-%86 ) ve %34 ( %95 GA, %28-%40 ) olarak tespit edilerek YBÜ'ne kabulü öngörmede en spesifik skor olarak SOFA kabul edilmiştir<sup>29</sup>. Hayatı tehdit eden organ disfonksiyonunu belirlemek, hastaları kritik durumuna göre sınıflandırmak ve böylelikle yapılabilecek tedaviyi planlayarak beklenen mortaliteyi belirlemek için kullanılabilir en iyi skorlama sistemi SOFA olarak kabul edilmiştir<sup>13</sup>. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmaya göre SOFA skorunun hastane mortalitesini öngörmedeki değeri %72 (%95 GA, %73-%76) olarak bulunmuştur ve SIRS için bu değer %64 ( %95 GA, %62-%66 ) olarak saptanmış olup SOFA skorlamasının mortalite için sensitivite ve spesifitesinin yüksekliğini ortaya koymuştur<sup>31</sup>. Yapılan başka bir çalışmada ise SOFA skorundaki her bir birim artışa dikkat çekilmiştir ve her artış lineer olarak yoğun bakım mortalitesini artırmaktadır. Bu değerler SOFA  $\leq 1$  olan hastalarda %20'den az iken SOFA  $\geq 10$  olanlarda ise %60'lara ulaşmaktadır. Yine aynı çalışmada YBÜ'de yatan hastaların 28 günlük mortalitesini öngörmede SOFA skorunun sensitivitesi %95,9 olarak bulunmuştur<sup>32</sup>.

SOFA'nın başvuru anında hatalı yönlendirmelerde bulunma ihtimali ve hızlı bir şekilde değerlendirmeyi engelleme olasılığı mevcuttur. İlk başvuruda hesaplanan SOFA skoru kronik organ yetmezliği bilinmeyen hastalarda yanlış sonuç verebilir<sup>33</sup>. Yoğun bakım dışındaki hastalarda verilere hızlı ulaşılamaması, bilgilerin kaybolması gibi nedenlerle SOFA hesaplamasında zorluklarla karşılaşmaktadır. Sepsis tanı

ve değerlendirilmesinde altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak ideal bir skora sistemi için yapılan çalışmalarda SOFA skoru duyarlılığı en yüksek skor olarak değerlendirilmiştir<sup>28</sup>. SOFA skoru organ bozuklukları, organ yetmezlikleri ve sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanışlı olan bir parametredir<sup>17,34</sup>.

SIRS, SOFA ve qSOFA skorlarının sepsis tanısı ve mortalitenin öngörülmesi açısından karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur<sup>18,19,35</sup>. Enfeksiyondan şüphelenilen ve sonunda yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastalarda, yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce hesaplanan qSOFA, mortaliteyi ve yoğun bakım yatış süresini tahmin etmede SIRS'dan daha yüksek doğruluğa sahip bulunmuştur<sup>18</sup>. Yine enfeksiyon şüphesiyle acil servise başvuran hastalar arasında; qSOFA kullanımı, hastane içi mortalite için SIRS'a göre daha yüksek prognostik öneme sahiptir. Bu bulgular acil servis ortamında Sepsis-3 kriterleri ile sepsis tanımlarını desteklemektedir. Topeli ve ark. yaptığı çalışmada ise SOFA skoru, yoğun bakım ünitesine kabulden 48 saat önce bile hastane mortalitesini tahmin etmede diğer skorlama sistemlerinden daha anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada enfeksiyon şüphesi ile yoğun bakıma alınması gereken acil servis ve servis hastalarında hastane mortalitesi tahmini açısından MEUS, SIRS, SOFA ve qSOFA skorları karşılaştırılmış ve YBÜ yatışından 48 saat önce SOFA skoru; MEUS, SIRS ve qSOFA'ya kıyasla %92,6 duyarlılıkla artan mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olan en etkili skor olarak bulunmuştur ( $p=0,004$ ). Bu çalışmanın sonucunda sepsis şüphesi için bir tarama aracı olarak qSOFA skorunun etkinliği tartışmalı olmaya devam etmektedir. MEUS ve SIRS skorunun, YBÜ'ne kabulden 48 saat önce hastane mortalitesini tahmin edebileceği gösterilmiştir<sup>36</sup>.

2021 yılında yayınlanan en güncel sepsis kılavuzunda sepsis taraması ve sepsisin erken teşhis edilebilmesi için SIRS, qSOFA, ve Erken Uyarı Skorlarının (EUS) birlikte kullanılmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir<sup>16</sup>.

## Sonuç

Sepsis klinik bir tanı olup, enfeksiyona karşı konağın disregüle yanıtı sonucunda gelişen akut organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. SIRS, EUS ve qSOFA enfeksiyonu olan hastada kötüleşmeyi belirleyen kriterler olarak kullanılmalıdır. Bu kriterler pozitif ise hasta organ yetmezliği açısından değerlendirilmelidir. Organ yetmezliğinin değerlendirilmesi için SOFA skoru kullanılmalıdır. Enfeksiyon varlığında SOFA skorunun 2 birim artması sepsis olarak tanımlanır. Septik şok ise sepsis grubu içerisinde prognoz en kötü olduğu vazopressör kullanımını gerektiren dirençli hipotansiyon ve laktat yüksekliği ( $>2\text{mmol/L}$ ) olarak tanımlanmaktadır.

## Kaynaklar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10
2. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). J Infect Dis. 1991 May;163(5):937-45.

3. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Feb 1;173(3):256–63.
4. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006 Feb;34(2):129–34.
5. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):4–11.
6. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):581–614.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644–55.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250–6.
9. Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med.* 2015 Dec;61(4):235–42.
10. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014 Apr 2;311(13):1308–16.
11. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1629–38.
12. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, Howard K, Finley Z, Feng Z, Byyny RL, Sankoff JD, Douglas IS, Haukoos JS. Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. *Am J Emerg Med.* 2014 Nov;32(11):1319–25.
13. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):762–74.
14. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):774–5.
15. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862–74.
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Bellef-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Möller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatheanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181–1247.
17. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):775–87.
18. Finkelsztain EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care.* 2017 Mar 26;21(1):73.
19. Siddiqui S, Chua M, Kumaresh V, Choo R. A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU. *J Crit Care.* 2017 Oct;41:191–3.
20. Baig MA, Sheikh S, Hussain E, Bakhtawar S, Subhan Khan M, Mujtaba S, et al. Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turk J Emerg Med.* 2018 Aug 27;18(4):148–51.
21. Klimpel J, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019 Nov 4;27(1):98.
22. Moskowitz A, Patel PV, Grossestreuer AV, Chase M, Shapiro NI, Berg K, et al. Quick Sequential Organ Failure Assessment and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria as Predictors of Critical Care Intervention Among Patients With Suspected Infection. *Crit Care Med.* 2017 Nov;45(11):1813–9.

23. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Apr 1;195(7):906–11.
24. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Feb;23(2):104–9.
25. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006 Mar;32(3):421–7.
26. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1749–55.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.
28. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754.
29. Klimpel J, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019 Nov 4;27(1):98.
30. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304–77.
31. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Feb;23(2):104–9.
32. Baig MA, Sheikh S, Hussain E, Bakhtawar S, Subhan Khan M, Mujtaba S, et al. Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turk J Emerg Med.* 2018 Aug 27;18(4):148–51.
33. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006 Mar;32(3):421–7.
34. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999 Jul;25(7):686–96.
35. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017 Jan 17;317(3):301–8.
36. Topeli A, Baspınar B, Ortac Ersoy E. In Search of the Ideal Risk Score in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jul 1;202(1):152–3.

# Sepsis Epidemiyolojisi

MEHMET YILDIRIM • ARZU TOPELİ İSKİT

Sepsis kelimesi, ilk olarak Antik Yunan döneminde ‘organik vasıflı nesnelere çürümesi’ anlamında kullanılmıştır. Yazılı olarak ise ilk kez, Milattan Önce (MÖ) 7. yüzyılda yazıldığı düşünülen Homer’in İlyada Destanı’nın 414. dizesinde karşımıza çıkmaktadır<sup>1</sup>. Tıp literatüründe, sepsis kelimesine ilk olarak Hipokrat’ın, MÖ 3. Yüzyıla ait olan külliyatlarında yer verilmiştir<sup>2</sup>. Hipokrat ve Antik Yunan hekimleri, sepsisin tanımını şu cümlelerle yapmışlardır: *“Bir kesi inflame olduğunda çevre dokular şişer, lezyon kızarır ve ateş damarlara yayılır... Isınan lokal lezyon tüm vücutta ateşe neden olur, bu nedenle insan ölebilir”*<sup>3</sup>. İbn-i Sina’nın etkilerinin başlayacağı Milattan Sonra (MS) 11. yüzyıla kadar bu alanda bildiğimiz kayda değer gelişme yaşanmamıştır. Antik Yunan tıp biliminin devamını temsil eden, modern tıbbın babası ve hekimlerin önderi olarak bilinen İbn-i Sina’nın eserleri 17. yüzyıla kadar tıp eğitiminde referans teşkil etmiştir. İbn-i Sina, Hipokrat döneminde tanımlanan inflamasyonun sistemik etkilerine odaklanmış ve bu tabloyu ‘kan çürümesi’ olarak adlandırmıştır<sup>4</sup>. Sistemik inflamasyonun bu şekliyle tanımlanmasından yaklaşık 800 yıl sonra, Macar kadın doğum doktoru Ignaz Semmelweis mikrobiyoloji alanında çığır açıcı nitelikte olan enfeksiyonlardan bulaş ve korunma yollarını tanımlamıştır. Semmelweis, otopsi sırasında doktorların kontamine olan ellerinin bulaş aracılığı ile neonatal ve puerperal sepsis olguları ve anne ölümlerine neden olduğunu bildirmiştir. El yıkama gibi basit hijyenik prosedürler ile Viyana’da çalıştığı hastanede enfeksiyon ile ilişkili mortalitede belirgin azalma sağlamıştır<sup>5</sup>. Ne yazık ki dönemin bilim dünyası Semmelweis ve teorisini benimsememiştir. Üstelik Semmelweis’in akli dengesinin yerinde olmadığı düşünülerek kendi rızası dışında, bir psikiyatri hastanesinde hayatı boyunca tutulmuştur<sup>1</sup>. Robert Koch ve Louis Pasteur, Semmelweis’in teorisinden habersiz olarak 19. yüzyılın ikinci yarısında mikroorganizmaları etken olarak tanımlamıştır<sup>6</sup>. Sepsisin modern tanımı ise ilk kez 1914 yılında Hugo Schottmuller tarafından *“Kan dolaşımına mikrobiyal invazyon neticesinde ortaya çıkan hastalık”* olarak yapılmıştır<sup>7</sup>. 1964 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’den cerrah Dr. Edward Frank septik şok için kan basıncı, santral ven basıncı, kardiyak debi, idrar çıkış miktarı, kan hacim durumu, kan elektrolit değerleri ve pH ölçümlerini içeren yönetim stratejisini yayınlamıştır. Ayrıca enfeksiyon sebebinin de belirlenip tedavi

edilmesi gerektiğini önermiştir. Frank'ın bu önerilerinin günümüzde de geçerliliğini koruduğu söylenebilir<sup>8</sup>.

“The American College of Chest Physicians” (ACCP) ile Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM), 1991 yılında Chicago’da gerçekleştirilen toplantı neticesinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliklerini tanımlamışlardır (Sepsis-1)<sup>9</sup>. 2001 yılında uzlaşılı toplantısı neticesinde 2003 yılında Sepsis-2 tanımları yapılmış<sup>10</sup>, son olarak da 2016 yılında Sepsis-3 kriterleri belirlenmiştir. Bu kılavuz ile SIRS ve ağır sepsis tanımları kılavuzdan çıkarılmış, sepsis ve septik şok olarak iki başlık tanımlanmıştır<sup>11</sup>.

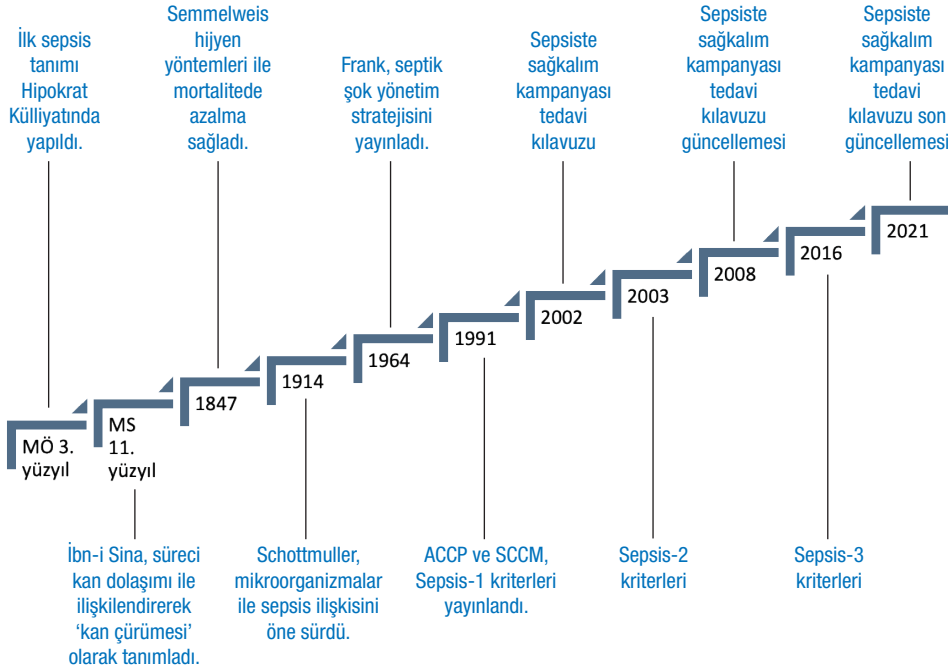
2002 yılında SCCM, Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve “International Sepsis Forum” tarafından sepsis tedavi kılavuzlarının belirlenmesi ve standardizasyonu amacı ile sepsiste sağkalım kampanyası (SSC) başlatılmıştır. 2004 yılında ilk *sepsis demeti* önerileri sunulmuş<sup>12</sup>, 2008 yılında ikinci güncellemesi yapılmıştır<sup>13</sup>. 2021 yılında ise son SSC kılavuzu yayınlanmıştır<sup>14</sup>.

Yayınlanan sepsis kılavuzlarının yanı sıra sepsis farkındalığını artırmak ve küresel sepsis yükünü azaltmak amacıyla da son 10 yılda önemli adımlar atılmıştır. Bu kapsamda 2010 yılında 100’den fazla yoğun bakım derneği ve organizasyonu tarafından Küresel Sepsis Birliği (GSA) kurulmuştur. Birlik, küresel sepsis yükünü azaltma konusunda liderlik etmeyi ana amacı olarak belirlemiştir<sup>15</sup>. Sepsis, insanların yalnızca %7-50’si tarafından bilinmektedir. Erken tanı, korunma ve uygun tedavi ile sonlanımların iyileştirilebilmesi nedeniyle sepsis, dünyada önlenebilir ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu nedenle sepsis farkındalığının artırılması kilit noktadır. GSA, 2012 yılında alınan kararla her yıl 13 Eylül gününü Dünya Sepsis Günü olarak kabul etmiş ve sepsisle mücadele için küresel birliktelik ve farkındalık sağlanmasını amaçlamıştır.

Sepsis tanısı ve tanımlamalarının tarihi gelişimi **Şekil 2.1**’de görülmektedir.

## Epidemiyolojik Çalışmalar

Sepsis, dünya genelinde her yıl milyonlarca insanı etkilemekte ve çok sayıda ölüme sebep olmaktadır. Bu küresel sağlık tehdidine karşı, 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) üyesi ülkeler bir rapor yayınlamışlar ve sepsis tanı, tedavi ve önlenmesini iyileştirmek için önemli kararlar almışlardır. Sepsisin dünya genelinde her yıl 6 milyon ölüme neden olduğu, bu ölümlerin birçoğunun önlenebilir olduğu bildirilmiştir. Erken tanı, uygun yönetim stratejileri, terminolojik birliğin sağlanması, etkili klinik kılavuzların oluşturulması ve özellikle gelişmemiş ülkelerde sepsis farkındalığının artırılması bu raporda yer alan bazı önemli kararlardandır<sup>16</sup>. 2020 yılında, DSÖ verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada dünyadaki her 5 ölümden 1’inin sepsise bağlı geliştiği bildirilmiş ve sepsise bağlı yılda 11 milyon ölümün gerçekleştiği tahmin edilmiştir<sup>17</sup>. Ancak DSÖ tarafından elde edilen bu verilerin büyük bir bölümü gelişmiş ülkelerdeki hastane ve yoğun bakımlarda yapılan çalışmalardan sağlanmış ve bu sonuçlar dünya geneline simüle edilmiştir. Ayrıca sepsis için halen farklı merkezlerde farklı tanımlamalar ve tanı kriterleri kullanılmaktadır. Öte yandan elde edilen bu



**Şekil 2.1** Sepsis tanımlamalarının tarihi gelişimi.

ACCP "American College of Chest Physicians", SCCM Amerikan Yoğun Bakım Derneği.

verilerin büyük bir bölümü tanı kodlarından sağlanmaktadır. İlgili sağlık çalışanının uygun tanı kodunu girmesi ve her ülke ve merkezde ortak ve güncel tanı kodu kullanımını gerekliliği nedenleri ile tanı kodları kullanılarak yapılan bu veri simülasyonunun gerçeği yansıtmadığı endişesi taşınmaktadır. Tüm bu nedenlerle sepsisin gerçek yükü hesaplanamamaktadır.

## İnsidans-Maliyet-Mortalite

Sepsis sendromlarının epidemiyolojik incelenmesi ilk defa 1990 yılında Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi (CDC) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu raporda taburculuk uluslararası hastalık sınıflandırması (ICD-9-CM) tanı kodları kullanılarak 1979'dan 1987 yılına kadar ABD'de septisemi tanısı alan hastalar incelemiş ve septiseminin ABD'de en sık 13. ölüm nedeni olduğu ve yıllık 5-10 milyar dolar maliyete yol açtığı tespit edilmiştir. 1979 yılında septisemi kodu ile taburculuk yüzdesi yüz bin vakada 74 iken; 1987 yılında bu oran yüz bin vakada 176'ya ulaşmıştır. Septisemi tanısının mortaliteyi 8,6 kat artırdığı ve septisemi tanılı hastalarda ölüm oranlarının ise 8 yıllık süre boyunca %31'den %25'e gerilediği bildirilmiştir<sup>18</sup>. Ancak bu rapordaki en önemli kısıtlılık taburculuk ICD kodlarının kullanılması nedeniyle bu sayıların daha çok hastane kökenli septisemi vakalarını yansıtmış olmasıdır.

1991 yılında ACCP ve SCCM tarafından ilk sepsis tanım ve sınıflamalarının yapılmasıyla sepsiste epidemiyolojik çalışmaların sayısı da giderek artmıştır. Sepsis-1 kriterlerinde daha sonra terk edilecek olan SIRS, sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok tanımlamaları kullanıldığından epidemiyolojik çalışmalar tanım ve sonuçlar açısından heterojenite göstermektedir.

1992 yılında Knaus ve arkadaşları ABD’de 40 merkezde yaptıkları araştırmada sepsis tanısı ile yoğun bakıma yatan 519 hastayı incelemiş ve bu hastalarda %31 yoğun bakım ve %48 hastane mortalitesi saptamışlardır. İleri yaş, komorbidite, entübasyon, taşikardi, takipne, oligüri, asidoz ve yüksek akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) III skoru mortalite açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda mortalite açısından risk faktörlerinin incelendiği ilk çalışmadır<sup>19</sup>. ABD dışında yapılmış olan ilk geniş epidemiyolojik çalışma Fransa’da 1995 yılında, 170 yoğun bakım ünitesinde yapılmış ve 11.828 hasta yatışı incelenmiştir. Yoğun bakımlarda ağır sepsis tanısı alan 742 ve kültür negatif sepsis tanısı alan 310 hasta saptanmış ve yoğun bakımlarda şiddetli sepsis sıklığı %15, mortalite %56, kültür negatif sepsis grubunda ise mortalite %60 olarak bulunmuştur<sup>20</sup>. SIRS, sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok epidemiyolojisini ayrı ayrı inceleyen ilk çalışmalar ise 1995 yılında yapılmıştır. ABD’de 9 ay süren tek merkezli surveyans çalışmasında 3708 servis ve yoğun bakım hastasında SIRS görülme sıklığı %68 ve SIRS tanılı hastalarda sepsis, şiddetli sepsis ve septik şoka hastalığın progresyon oranları sırasıyla %18, %13 ve %3 olarak bulunmuştur<sup>21</sup>. Diğer bir çalışma ise İtalya’da 99 yoğun bakım ünitesinde SIRS tanılı 573 hasta ile yapılmış ve yoğun bakımlarda sırasıyla SIRS %52, sepsis %5, şiddetli sepsis %2 ve septik şok %3 oranında görülmüştür. Mortalite oranları ise sırasıyla %27, %36, %52 ve %81 olarak raporlanmıştır<sup>22</sup>. İngiltere, Galler ve İrlanda’da ise 1995-2000 yılları arasında yoğun bakımlarda sepsis görülme oranı %27, mortalitesi ise %47 olarak tespit edilmiştir<sup>23</sup>. İnsidans, sonlanım ve maliyet açısından bu dönemde en geniş çalışma 2001 yılında yayınlanmıştır. ABD’de 7 farklı hastanede 1995-2000 yılları arasında tüm yatışlarda taburculuk ICD kodlamalarına göre şiddetli sepsis tanılı 192.980 hasta analiz edilmiş ve şiddetli sepsis hastalarının %51’de yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve bu grupta mortalitenin %34 olduğu görülmüştür. Tüm şiddetli sepsis hastalarında ise mortalite %29 iken, ortalama vaka başına 22 bin dolar olmak üzere yıllık toplam 17 milyar dolar ulusal maliyet hesaplanmıştır<sup>24</sup>. 1979’dan 2000 yılına kadar olan dönemde ABD’de yaklaşık sepsis insidansı yüz bin kişide 83’ten 240’a yükselmiştir. Bu oran yıllık %8,7 artışa karşılık gelmektedir. Aynı dönemde, sepsis mortalitesinin ise %28’den %18’e gerilediği bildirilmiştir<sup>25</sup>. ABD’de yapılan bir başka çalışmaya göre 1995’ten 2002 yılına kadar şiddetli sepsis insidansı yüz bin kişide 135’den yüz bin kişide 208’e yükselmiştir. Şiddetli sepsis hastalarında mortalite ise %51’den %45’e gerilemiştir<sup>26</sup>. Yine ABD’de 1999-2005 yılları arasında kapsayan bir çalışmada ICD-10 tanı kodları kullanılmış ve toplam 16.948.482 ölümün 1.017.616’sinin (tüm ölümlerin %6’sı) sepsis ilişkili geliştiği bildirilmiştir<sup>27</sup>. Bu oranlar bize göstermektedir ki yoğun bakım alanındaki ilerlemeler mortaliteye olumlu katkı sunmakta ve klinisyenlerin sepsis hakkında farkındalık ve deneyimlerinin artışı tanı koyulmasını kolaylaştırmaktadır.



Sepsis-1 tanı kriterlerinin kullanıldığı 1991-2001 yılları arasında yapılan önemli epidemiyolojik çalışmalar ve sonuçları **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir. Bu dönemdeki epidemiyolojik çalışmalarda insidans ve mortalite oranlarının oldukça geniş bir aralıkta seyrettiği görülmektedir. Buna sebep olan temek kısıtlılıklar; SIRS, sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok olarak dört farklı tanımlamanın olması nedeniyle standardizasyonda yaşanan güçlük ile birçok çalışmada taburculuk ICD kodlarının kullanılması olarak sayılabilir. Öte yandan bu çalışmaların çoğu ABD'de olmak üzere neredeyse tamamı gelişmiş ülkelerde ve büyük akredite hastaneler ile yoğun bakımlarda yapıldığından gerek insidans ve mortalite yüzdeleri gerekse maliyet açısından küresel ve ulusal düzeyde yansıtma yapmadıkları söylenebilir. Az gelişmiş veya gelişmemiş ülkelerde bu dönemde veri ve çalışma yetersizliği nedeniyle sepsis epidemiyolojisi hakkında yorum yapmak güçtür. Bu dönemde, az gelişmiş ülkeler arasında en geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışma 2001 yılında Brezilya'da prospektif çok merkezli yapılan BASES çalışmasıdır ve 1383 yoğun bakım yatışı incelenmiştir. Sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok sıklığı sırasıyla %47, %27 ve %23; mortaliteleri ise sırasıyla %35, %47 ve %52 olarak saptanmıştır<sup>28</sup>.

**Tablo 2.1** 1979-2002 yılları arasında yapılan sepsiste epidemiyoloji çalışmalarının karşılaştırılması

	Ülke	Tarih	Hasta Grubu	Hasta Sayısı	Tasarım	İnsidans	Mortalite
CDC <sup>20</sup>	ABD	1979-1987	Septisemi	2.570.000	Çok merkez	74-176 <sup>a</sup>	%25-31
Knaus <sup>21</sup>	ABD	1991	Sepsis	519	Çok merkez	-	%48
Burin-Buisson <sup>22</sup>	Fransa	1993	Şiddetli sepsis	742	Çok merkez	6.3 <sup>b</sup>	%56 (yoğun bakım)
Rangel-Frausto <sup>23</sup>	ABD	1995	SIRS	2.527	Tek merkez	542-857 <sup>c</sup>	%6
Salvo <sup>24</sup>	İtalya	1993-1994	Şiddetli sepsis	573	Çok merkez	-	%52
Padkin <sup>25</sup>	İngiltere, Galler, İrlanda	1995-2000	Şiddetli sepsis	15.362	Çok merkez	-	%47
Angus <sup>26</sup>	ABD	1995-2000	Şiddetli sepsis	192.980	Çok merkez	30 <sup>a</sup>	%34
Martin <sup>27</sup>	ABD	1979-2000	Sepsis	10.319.418	Çok merkez	83-240 <sup>a</sup>	%18-28
Dombrovskiy <sup>28</sup>	ABD	1995-2002	Şiddetli sepsis	87.675	Çok merkez	135-208 <sup>a</sup>	%45-51

<sup>a</sup>: 100.000 kişi başına insidans; <sup>b</sup>: Yoğun bakımda 100 hasta başına insidans; <sup>c</sup>: Yoğun bakımda 1000 hasta günü başına insidans

2001 yılında SCCM, ESICM, ACCP, Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve "Surgical Infection Society" (SIS) sepsis kriterlerini yenilemiştir. Sepsis tanısı için gerekli

semptom ve bulgular 1991'deki tanıma göre detaylandırılmış, tedavi önerileri güncellenmiştir<sup>10</sup>. 1975-2015 yılları arasındaki 40 yıllık periyotta küresel olarak hastanede tedavi edilen sepsis insidansı yılda yüz bin kişide 288 vaka, şiddetli sepsis insidansı ise yüz bin kişide 148 vakadır. 2005-2015 arası 10 yıllık dönem ele alındığında ise sepsis insidansı yüz bin kişide 437 vakaya, şiddetli sepsis insidansı ise yüz bin kişide 270 vakaya ulaşmıştır. Bu veriler küresel olarak modellendiğinde 1975-2015 yılları arasında dünyada yılda 31,5 milyon sepsis ve 19,4 milyon şiddetli sepsis vakası olduğu varsayılabilir<sup>29,30</sup>. Hastanede yatan sepsis ve şiddetli sepsis tanılı hastaların %10-20 kadarında ise yoğun bakım yatışı gerekmiştir<sup>28,31,32</sup>.

2000'li yıllarda önceki yılların aksine sepsiste epidemiyolojik çalışmalar artmış ve meta-analizler yapılmıştır. Şiddetli sepsisin epidemiyolojisinin incelendiği 36 çok merkezli çalışmanın meta-analizinde 1991-2009 yılları arasında 14.418 vakada 28 günlük mortalite %33 olarak bulunmuştur. Mortalitenin her yıl %3 oranında azaldığı, azalmanın en yoğun olduğu dönemin ise 2006-2009 yılları arasında olduğu bildirilmiştir<sup>33</sup>. 1979-2015 yılları arasında yayınlanmış 45 sepsis çalışmasının meta-analizinde ise sepsis için hastane mortalitesi %17, şiddetli sepsis için %26 olarak tespit edilmiştir<sup>29</sup>. Bu iki meta-analizde de yer alan çalışmaların yalnızca beşte bir kadarı gelişmekte olan ülkelerdeki verileri yansıtmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu dönemde meta-analize rastlanmamış ve yapılan tek merkezli çalışmalarda ise sepsiste mortalite oranları %21-87 arasında saptanmıştır<sup>34-37</sup>. Bu iki meta-analiz sepsis mortalitesinde zamanla azalma olduğunu gösterse de 2019 yılında yayınlanan bir başka meta-analizde, 2002-2016 yılları arasında yapılmış 44 randomize-kontrollü çalışma mortalitedeki temporal değişim açısından analiz edilmiş ve APACHE II, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II ve ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skorları ile mortaliteyi uyarladıklarında mortalitede zaman içinde anlamlı değişim olmadığını bildirmişlerdir<sup>38</sup>. Sepsis sendromlarının geniş spektrumda tanımlanması (SIRS, sepsis, şiddetli sepsis, septik şok) epidemiyolojik çalışmalardaki standardizasyonu kısıtlamış ve bu dönemde de gelişmekte olan ülkelerdeki veri eksikliği nedeniyle oranların küresel düzeyi yeterince yansıtmadığı düşünülmüştür. Bu nedenle 2017 yılında küresel hastalık yükü (GBD) verileri kullanılarak yapılan modellemeler ile küresel, bölgesel ve ulusal sepsis epidemiyolojisi ilk kez incelenmiştir. 2017 yılında 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis ile ilişkili ölüm olduğu tahmin edilmiştir. 2017 yılında her yüz bin kişide 148'nin mortalite sebebi sepsis olarak saptanmıştır. Bu sayı dünyadaki tüm ölümlerin %19,7'ne karşılık gelmektedir. 2017 yılında tüm dünyadaki sepsis insidansı yüz bin kişide 677,5 vaka (1990 yılında yüz bin kişide 1075 vaka) olarak hesaplanmıştır. Sahra Afrika'sı, Güney Asya ve Güneydoğu Asya'da sepsis insidansı (yüz bin kişide 1600-4300 vaka) ve sepsis ilişkili ölümlerin tüm ölümlere oranı (%40-65) dünya ortalamasına göre hayli yüksek bulunmuştur. 1990 yılı ile karşılaştırıldığında ise sepsis vakalarında %18,8 oranında azalma tespit edilmiştir<sup>17</sup>.

2016 yılında (Sepsis-3), sepsis kriterlerinin değişmesiyle SIRS ve şiddetli sepsis tanımları terk edilmiş, sepsis ve septik şok tanımları güncellenmiştir. Sepsisin erkenden tanınması için tarama testi olarak hızlı-ardışık organ yetmezliği değerlendirme

(qSOFA) skoruması sistemi geliştirilmiş ve organ yetmezliklerinin skorlaması açısından da SOFA skoru kullanılmaya başlanmıştır<sup>11</sup>.

2011 yılında sepsis, ABD’de yılda 23,7 milyon dolar maliyete sebep olmuştur. Diğer tüm yatış tanılarının toplam maliyetinin %6,2’si kadar tek başına maliyete sebep olan sepsis, en çok maliyete sebep olan hastane yatışı nedenidir<sup>39</sup>. 2017 yılında DSÖ, sepsis tanısı, tedavisi ve sepsisten korunma açısından iyileştirme planlamasını küresel sağlık önceliği olarak ilan etmiştir<sup>16</sup>.

Avrupa ve Kuzey Amerika’da 2005-2018 yılları arasında yoğun bakımlarda septik şok mortalitesini inceleyen 71 çalışmanın meta-analizinde septik şokun yoğun bakım mortalitesi %37, hastane mortalitesi ise %39 olarak bulunmuştur<sup>40</sup>. 2009-2019 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde, Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da yayınlanan çalışmaların incelendiği meta-analizde 170.629 sepsis tanılı hastada 30 ve 90 günlük mortalite sırasıyla %24 ve %39; 56.641 septik şok tanılı hastada ise 30 ve 90 günlük mortalite sırasıyla %35 ve %61 olarak tespit edilmiştir<sup>41</sup>. 2020 yılında yayınlanan bir başka meta-analizde araştırmacılar, Sepsis-1 ve Sepsis-2 tanımlamalarında şiddetli sepsis kriterini karşılayan hastalar ve Sepsis-3 tanımlamasına göre sepsis kriterlerini karşılayan hastaları ‘sepsis’ grubu olarak incelemişler, hastanede tedavi edilen tüm ‘sepsis’ hastalarında mortaliteyi %27 ve insidansı yüz bin kişide 189 vaka olarak raporlamışlardır. Yoğun bakımlarda izlenen hastalarda ise mortalite %42 ve insidans yüz bin kişide 58 olarak bulunmuştur. DSÖ bölgelerine göre vakalar Avrupa, Afrika, Amerika ve Batı Pasifik olarak ayrı ayrı incelendiğinde ise mortalite oranları sırasıyla %40,4, %76,0, %42,7 ve %34,6 olarak saptanmıştır<sup>42</sup>. Afrika’da yüksek mortalite ve hasta yükündeki fazlalığın en önemli sebepleri arasında insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve tüberkülozun yüksek oranlarda görülmesinin yanında sepsisin tanı, tedavi ve korunma süreçlerindeki yetersizlik ve sağlık sistemindeki zayıflıkların da önemli rol oynadığı söylenebilir. Gelişmemiş ülkelerdeki farklılıklar nedeniyle sepsis insidans ve mortalitelerini diğer ülkelerle kıyaslama noktasında bazı kısıtlayıcı faktörler vardır (Tablo 2.2). Gelişmemiş ülkelerde optimal sepsis yönetimine rehberlik edecek veriler kısıtlıdır. Ayrıca gelişmemiş ülkelerde farklı patojenler ve patojeniteleri, risk altındaki popülasyonun farklı özelliklerinden dolayı; gelişmiş ülkelere göre ayarlanmış sepsis yönetim stratejisinin gelişmemiş ülkelerde başarısız olma ihtimalini doğurmaktadır<sup>43</sup>. Tablo 2.3’te sepsis tanılı hasta grubunu inceleyen önemli epidemiyolojik çalışmalar özetlenmiştir.

**Tablo 2.2** Gelişmemiş ülkelerdeki kötü sepsis sonuçlarının nedenleri

Risk altındaki popülasyonun özellikleri	Patojen özellikleri	Hastane özellikleri
Sağlık bakımına ulaşımda güçlük	Paraziter ve viral enfeksiyonlar	Kısıtlı yoğun bakım ve hastane kapasitesi
Kontrolsüz komorbiditeler	Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar	Finansal zayıflık
HIV, tüberküloz	Antibiyotik direnci	Geniş, kaliteli sepsis çalışmalarındaki azlık
Beslenme bozuklukları		

## Demografik Özellikler

### Cinsiyet

Sepsis insidansı ve prognozu açısından, cinsiyetin rolünü inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Erkek seks hormonlarının (androjen, testosteron) hücre aracılı immün yanıtta ve kardiyovasküler fonksiyonlarda süpresif etkisi ve östrojen hormonunun koruyucu etkisi nedeniyle enfeksiyonlarda erkek hastaların sonlanımlarının daha kötü olabileceği varsayılmaktadır<sup>44</sup>. Enfeksiyon, bakteriyemi ve sepsis sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda sepsis hastalarının %54-64 kadınının erkek cinsiyette olduğu gösterilmiştir<sup>45-48</sup>. Mortalite açısından incelendiğinde Australasian and Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) ve 'DISPARITY' çalışmalarında ise kısa dönem ve uzun dönem mortalite arasında kadın ve erkek cinsiyet arasında fark tespit edilmemiştir<sup>49,50</sup>. Benzer olarak bir başka çalışmada, sepsis tanısı ile izlenen hastalarda konak inflamasyon ve sitokin cevabı, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile sonlanımlar incelenmiş ve kadın ve erkek cinsiyet arasında fark saptanmamıştır<sup>51</sup>.

**Tablo 2.3** Sepsis epidemiyolojisini inceleyen önemli epidemiyolojik çalışmalar

	Tarih	Çalışma sayısı	Hasta Grubu	Hasta Sayısı	İnsidans <sup>a</sup>	Mortalite
Fleischmann <sup>31</sup>	1979-2015	45	Sepsis-Şiddetli sepsis	10 milyon üzerinde	Sepsis: 288 Şiddetli sepsis: 148	-
Stevenson <sup>35</sup>	1993-2009	36	Şiddetli sepsis	14.418	-	%33,2
Luhr <sup>40</sup>	2002-2016	44	Sepsis	13,315	-	%35,5
Rudd <sup>18</sup>	1990-2017	GBD verileri	Sepsis	48.909.968	677,5-1075	-
Vincent <sup>42</sup>	2005-2018	71	Septik şok	1 milyon üzerinde	-	Hastane: %37,3 Yoğun bakım: %39
Bauer <sup>43</sup>	2009-2019	170	Sepsis-Septik şok	227.270	-	Sepsis: %38,5 <sup>b</sup> Septik şok: %61,2 <sup>b</sup>
Fleischmann <sup>44</sup>	1979-2019	51	Sepsis-Şiddetli sepsis	100 milyon üzerinde	Hastane: 189 Yoğun bakım: 58	Hastane: %26,7 Yoğun bakım: %41,9

<sup>a</sup>: 100.000 kişi başına insidans, <sup>b</sup>: 90 günlük mortalite, GBD: Küresel hastalık yükü

### Yaş

İleri yaşa bağlı immün sistem fonksiyonlarında zayıflama, kardiyak kapasitede azalma, komorbiditelerde artış, kırılgnalık, atipik enfeksiyon etkenleri gibi nedenlerle gerek sepsis insidansı gerekse mortalite açısından risk faktörüdür<sup>17</sup>. On yıllık süre boyunca 417.328 sepsisli erişkin hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların %67'si 65 yaş ve üzerinde olup mortalite oranları ise 15-65 yaş arasında %19, 65-85 yaş ara-

sında %26, 85 yaş üzerinde ise %34 olarak bulunmuştur. Sepsis ilişkili organ hasarı açısından da yaşlı popülasyonda risk daha fazladır<sup>52</sup>.

## Komorbiditeler

Diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, kardiyak hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kanser ve immünsüpresif hastalıklar sepsis insidansını ve mortalitesini artırır. 2018 yılında yayınlanan 2,566,689 sepsis vakasının retrospektif incelendiği araştırmada hastaların ortalama Charlson Komorbidite İndeks puanı 2,6 (2-2,4) bulunmuştur<sup>53</sup>. Komorbiditeler, sepsiste tekrar yoğun bakım yatışında da en önemli risk faktörüdür. Bir milyon üzerinde sepsis tanılı hastada yapılan bir çalışmada diyabet, kronik böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve Charlson Komorbidite İndeks puanının 2 ve üzerinde olması 30 günlük tekrar yoğun bakıma yatışın bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir<sup>54</sup>.

## İrk

Sepsis sıklığı ve sonlanımları irksal açıdan farklılık gösterebilir. ABD’de 280,292 şiddetli sepsis hastasının yer aldığı bir çalışmada siyahilerde insidans binde 6,1 iken, latinlerde 4,1 ve beyazlarda 3,6 olarak saptanmıştır ve mortalite oranları sırasıyla %32, %30 ve %29 olarak bulunmuştur<sup>55</sup>. Siyahilerde insidans ve mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu, diğer bazı çalışmalarda da tespit edilmiştir<sup>25,56</sup>.

## Sosyoekonomik Durum

Sepsiste insidans ve mortalite açısından farklılığa sebep olan bir diğer etken sosyoekonomik durumdur. Sağlık bakımına ulaşmada güçlük, hijyenik olmayan ve sağlıklı yaşam tarzı, kontrolsüz komorbiditeler nedeniyle düşük sosyoekonomik düzey sepsisin görülme sıklığı, yoğun bakım ihtiyacı ve kötü prognozu açısından risk faktörleridir. Düşük sosyoekonomik durum 30 günlük sepsis mortalitesini 2 kat, 90 günlük mortaliteyi ise 1,7 kat artırmaktadır<sup>57</sup>. Aynı zamanda düşük sosyoekonomik düzey sepsis sonrası tekrar hastaneye yatış ve uzun dönem mortalite açısından da önemli bir risk faktörüdür<sup>58</sup>.

## Uzun Dönem Morbidite ve Mortalite

Sepsis akut tabloda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu gibi, sağ kalan hastalarda da yoğun bakım sonrası sendromlarına sebep olarak morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Sepsis sonrası yoğun bakımdan taburcu olan hastaların yaklaşık üçte biri ilk altı ay içinde, %43’ü taburculuk sonrası ilk bir yıl içinde, %62’si ise ilk 5 yıl içinde hayatını kaybetmektedir<sup>59-62</sup>. Yine bu hastaların beşte birinin taburculuk sonrası 30 gün içinde tekrar hastaneye yatışı gerekmektedir ve taburculuktan sonra 90. gün ve 1. yıl arasında ise hastaneye yeniden yatış oranları %40’a yakındır. İleri yaş, erkek cinsiyet, komorbiditeler, düşük sosyoekonomik durum ve kronik kritik hastalık uzun dönem kötü prognostik faktörlerdir. Sepsisten sağ kalan hastalarda

fiziksel ve mental hayat kalitesinde de kötüleşmeler olmaktadır. Sepsisten sağ kalan hastaların %44'de günlük aktiviteleri yapmada yetersizlik, %42'de yardıma muhtaç yaşama görülürken, %5'i ise bakımevlerinde yaşamaktadır<sup>62</sup>.

## Türkiye'de Sepsis Epidemiyolojisi

Ne yazık ki ülkemizdeki sepsis epidemiyolojisini ortaya koyan çalışmalar çok kısıtlıdır. Literatürde yer alan tek çok merkezli çalışma 2016 yılında yapılan ve 132 yoğun bakım ünitesinden toplam 1499 hastanın yer aldığı nokta prevalans çalışmasıdır<sup>63</sup>. Bu çalışmada, Sepsis-1 tanı kriterlerine göre sepsis sıklığı %10,9, şiddetli sepsis sıklığı %17,3, septik şok sıklığı ise %13,5 olarak saptanmıştır. Mortalite oranları ise sepsiste %31,2, şiddetli sepsiste %55,7, septik şokta ise %70,4 olarak raporlanmıştır. Sepsis-3 kriterleri baz alındığında ise septik şok sıklığı %6,9, mortalitesi ise %75,9 olarak bildirilmiştir. Mortalite oranları yüksek görülmekle birlikte, gelişmekte olan diğer ülkelerdeki verilerle kıyaslandığında mortalite oranları benzerdir. Özetle, Türkiye, sepsis mortalitesi açısından gelişmekte olan ülkeler ile benzer özellik göstermektedir. Ancak sepsis epidemiyoloji ile ilgili ayrıntılı analiz yapabilmek için yeterli klinik veri ve çalışma gerekmektedir.

## Sonuç

Sepsis halen klinik bir tanı olma özelliğini korumaktadır. Bu da tanı ve epidemiyolojik çalışmalarda standardizasyon sağlanmasını güçleştirmekte, sepsisin gerçek yükünün belirlenmesine engel olmaktadır. İnsidansı yüz bin kişi başına 700 civarında olan ve yoğun bakımlarda görülme sıklığı %70'lere kadar ulaşabilen sepsis, halen dünyadaki her 5 ölümün 1 tanesinden sorumludur. Sepsisin yoğun bakım mortalite oranları %20-70 arasında değişmekte ve bu geniş aralığın en önemli sebepleri arasında merkezler arasında sepsis farkındalığı ile tanı, tedavi ve korunma stratejilerine uyum arasında farklar olarak görünmektedir. Öte yandan sepsis en pahalı hastane yatış nedenidir. Az gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde halen sepsis epidemiyolojisini yorumlamak için yeterli veri bulunmamaktadır. Ülkemizde de insidans, mortalite ve maliyet açısından ciddi çalışma eksikliği bulunmaktadır ve sepsis epidemiyolojisi hakkında çok merkezli, ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Botero JSH, Pérez MCF. *The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century*. IntechOpen; 2012. doi:10.5772/51484
2. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis." *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077. doi:10.1007/s00134-006-0392-2
3. Forrest RD. Development of wound therapy from the Dark Ages to the present. *JR Soc Med*. 1982;75(4):268-273.
4. Avicenna ve Gruner - 1973 - A treatise on the Canon of medicine of Avicenna i.pdf. Accessed May 18, 2021. [http://data.nur.nu/Kutub/English/Avicenna\\_Canon-of-Medicine\\_text.pdf](http://data.nur.nu/Kutub/English/Avicenna_Canon-of-Medicine_text.pdf)

5. Shorter E, Ignaz Semmelweis: The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever. *Med Hist.* 1984;28(3):334.
6. Schmalstieg FC, Goldman AS. Birth of the science of immunology. *J Med Biogr.* 2010;18(2):88-98. doi:10.1258/jmb.2010.010009
7. Budelmann G. [Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis]. *Internist (Berl).* 1969;10(3):92-101.
8. Frank ED. Septic shock. 1964. *Int Anesthesiol Clin.* 1999;37(1):129-136. doi:10.1097/00004311-199903710-00007
9. 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. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
12. 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(3):858-873. doi:10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4
13. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327. doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
14. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
15. Global Sepsis Alliance. Accessed July 7, 2021. <https://www.global-sepsis-alliance.org/>
16. World Health Assembly 70. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Published online 2017. Accessed May 20, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275646>
17. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
18. Increase in National Hospital Discharge Survey Rates for Septicemia— United States, 1979-1987. *JAMA.* 1990;263(7):937. doi:10.1001/jama.1990.03440070023007
19. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP. Evaluation of Definitions for Sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1656-1662. doi:10.1378/chest.101.6.1656
20. Brun-Buisson C. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units. *JAMA.* 1995;274(12):968. doi:10.1001/jama.1995.03530120060042
21. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA.* 1995;273(2):117. doi:10.1001/jama.1995.03520260039030
22. The SEPSIS Study Group, Salvo I, de Cian W, et al. The Italian SEPSIS study: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 1995;21(S2):S244-S249. doi:10.1007/BF01740762
23. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland: *Critical Care Medicine.* 2003;31(9):2332-2338. doi:10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B
24. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care: *Critical Care Medicine.* 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
25. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
26. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2555-2562. doi:10.1097/01.ccm.0000186748.64438.7b

27. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care*. 2009;13(1):R28. doi:10.1186/cc7733
28. Silva E, Pedro M, Sogayar A, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251. doi:10.1186/cc2892
29. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
30. Tillmann B, Wunsch H. Epidemiology and Outcomes. *Critical Care Clinics*. 2018;34(1):15-27. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.001
31. Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry\*. *Critical Care Medicine*. 2009;37(1):81-88. doi:10.1097/CCM.0b013e31819285f0
32. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308. doi:10.1001/jama.2014.2637
33. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two Decades of Mortality Trends Among Patients With Severe Sepsis: A Comparative Meta-Analysis\*. *Critical Care Medicine*. 2014;42(3):625-631. doi:10.1097/CCM.0000000000000026
34. Dagher GA, Saadeldine M, Bachir R, Zebian D, Chebl RB. Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int J Emerg Med*. 2015;8:19. doi:10.1186/s12245-015-0068-1
35. Abou Dagher G. Assessment of Sepsis in a Developing Country: Where do We Stand? *Health Care Current Reviews*. 2015;03(02). doi:10.4172/2375-4273.1000141
36. Phua J, Koh Y, Du B, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342(jun13 1):d3245-d3245. doi:10.1136/bmj.d3245
37. TANRIOVER MD, GUVEN GS, SEN D, UNAL S, UZUN O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiol Infect*. 2006;134(2):315-322. doi:10.1017/S0950268805004978
38. Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002-2016. *Crit Care*. 2019;23(1):241. doi:10.1186/s13054-019-2528-0
39. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006. Accessed May 20, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/>
40. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196. doi:10.1186/s13054-019-2478-6
41. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24. doi:10.1186/s13054-020-02950-2
42. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-1562. doi:10.1007/s00134-020-06151-x
43. Rudd KE, Kisson N, Limmathurotsakul D, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care*. 2018;22. doi:10.1186/s13054-018-2157-z
44. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5(1):12-19. doi:10.4161/viru.26982
45. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(10):159-166. doi:10.3238/arztebl.2016.0159
46. Campanelli F, Landoni G, Cabrini L, Zangrillo A. Gender differences in septic intensive care unit patients. *Minerva Anestesiol*. 2018;84(4):504-508. doi:10.23736/S0375-9393.17.12187-5



47. Sakr Y, Elia C, Mascia L, et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(2):R50. doi:10.1186/cc12570
48. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(2):344-353. doi:10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A
49. Luethi N, Bailey M, Higgins A, et al. Gender differences in mortality and quality of life after septic shock: A post-hoc analysis of the ARISE study. *J Crit Care*. 2020;55:177-183. doi:10.1016/j.jcrc.2019.11.002
50. Madsen TE, Simmons J, Choo EK, Portelli D, McGregor AJ, Napoli AM. The DISPARITY Study: do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality? *J Crit Care*. 2014;29(3):473.e7-11. doi:10.1016/j.jcrc.2014.01.002
51. van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, et al. Association of Gender With Outcome and Host Response in Critically Ill Sepsis Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(11):1854-1862. doi:10.1097/CCM.0000000000002649
52. Lee SH, Hsu TC, Lee M tse G, et al. Nationwide Trend of Sepsis: A Comparison Among Octogenarians, Elderly, and Young Adults. *Critical Care Medicine*. 2018;46(6):926-934. doi:10.1097/CCM.0000000000003085
53. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level\*. *Crit Care Med*. 2018;46(12):1889-1897. doi:10.1097/CCM.0000000000003342
54. Gadre SK, Shah M, Mireles-Cabodevila E, Patel B, Duggal A. Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Sepsis. *Chest*. 2019;155(3):483-490. doi:10.1016/j.chest.2018.12.008
55. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial Variation in the Incidence, Care, and Outcomes of Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):279-284. doi:10.1164/rccm.200703-480OC
56. Corl KA, Levy MM, Phillips GS, Terry KM, Friedrich ME, Trivedi AN. Racial and Ethnic Disparities in Care Following The New York State Sepsis Initiative. *Health Aff (Millwood)*. 2019;38(7):1119-1126. doi:10.1377/hlthaff.2018.05381
57. Schnegelsberg A, Mackenhauer J, Nibro HL, Dreyer P, Koch K, Kirkegaard H. Impact of socioeconomic status on mortality and unplanned readmission in septic intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(4):465-475. doi:10.1111/aas.12644
58. Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J, et al. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):619-636. doi:10.1007/s00134-019-05908-3
59. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1276-1283. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d8cc1d
60. Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Jones A, Rowan K, Rubinfeld GD. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit Care*. 2016;20. doi:10.1186/s13054-016-1276-7
61. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PLoS One*. 2020;15(2). doi:10.1371/journal.pone.0228952
62. Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. LONG-TERM QUALITY OF LIFE AMONG SURVIVORS OF SEVERE SEPSIS: ANALYSES OF TWO INTERNATIONAL TRIALS. *Crit Care Med*. 2016;44(8):1461-1467. doi:10.1097/CCM.0000000000001658
63. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018;22(1):93. doi:10.1186/s13054-018-2013-1



# Sepsis Etiyolojisi, Risk Faktörleri

Bölüm  
3

25

BEGÜM ERDEMİR • N. EBRU ORTAÇ ERSOY

Sepsis, enfeksiyona karşı vücudun gösterdiği düzensiz sistemik yanıtın neden olduğu bir klinik tablodur. Dünya çapında milyonları etkileyen bir sağlık problemidir. Prognoz açısından sepsis tablosunun erken tanımlanıp, erken dönemde etkin tedavi başlanması önemlidir. Ana etiyolojik etkenler bakteriler, virüsler ve fungal etkenlerdir ancak parazitler, spiroketler, riketsiyalar da sepsis ve septik şoka neden olur. Toplum kökenli pnömöni sepsisin dünya çapında en çok görülen nedeni olarak kabul edilmektedir<sup>1</sup>.

Sepsise neden olan mikroorganizma türü sonlanım açısından belirleyici olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan 500 hastanenin katıldığı 1979-2000 yılları arasında yapılan 22 yıllık bir araştırmada, 1979 ve 1987 yılları arasında gram negatif bakteriler en sık görülen etkenler olarak saptanmıştır. 2000 yılında gram pozitif etkenler %52,1, gram negatif etkenler %37,6, polimikrobiyal etkenler %4,7, anaerob etkenler %1, fungal etkenler %4,6 olarak saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı sürede gram pozitif ve fungal enfeksiyonların insidansında belirgin artış olmuştur. Bu konuda artan invaziv girişimler ve artan hastane kaynaklı enfeksiyonları neden olarak gösterilebilir. Hastane mortalitesi 1979-1984 yılları arasında %27,8 iken 1995-2000 yılları arasında azalarak %17,9 saptanmıştır. Çalışma boyunca sepsisin gram pozitif nedenleri için mortalite benzer seyrederken, gram negatif etkenlerin mortalitesi yılda %2,9 azalmıştır<sup>2</sup>.

Finlandiya'da yapılan bir araştırmada yoğun bakım yatışlarının %10 kadarında sepsis tanısı olduğu görülmüş olup; sepsis odağı olarak toplum kökenli enfeksiyonlar %58, nozokomiyal enfeksiyonlar %38 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların üçte birinde antibiyoterapi altında kültür alınmış, bunların %40'ında kültür pozitif saptanmıştır. Kültür pozitif olguların %58'inde gram pozitif bakteriyel etkenler, %32'sinde gram negatif etkenler görülmüştür. Sepsis odağı olarak en sık solunum yolu enfeksiyonları (%43), intraabdominal enfeksiyonlar (%32) ve cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (%10) görülmüştür<sup>3</sup>.

2012'de gerçekleştirilen dünya çapında 84 ülkeden 730 merkezin katılımı ile kritik hastalarda yapılan The Intensive Care Over Nations (ICON) çalışmasında yoğun

bakım yatışı sırasında %29,5 vakanın sepsis tanısıyla izlendiği görülmüştür. Avrupa ülkelerinden hasta alınımının daha fazla olduğu bu çalışmada sepsisin Orta Doğu ülkeleri, Doğu ve Güneydoğu Asya ülkelerinde %40'a varan oranlarda izlendiği görülmüştür<sup>4</sup>. Bu çalışma, 2002'de yapılan Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) çalışması ile karşılaştırılmış olup her iki çalışmada %60'a varan oran ile gram negatif bakterilerin en sık etken olduğu, fungal enfeksiyon oranının %20'den %14'e düştüğü izlenmiştir<sup>5</sup>.

Ülkemizde 2016'da 94 hastanenin 132 yoğun bakım ünitesinde yapılan 1499 hastalık bir çalışmada Sepsis-3 kriterlerine göre 104 (%6,9) hastada septik şok saptanmış ve mortalite oranı %75 olarak bulunmuştur. Pozitif mikrobiyal etken saptanan 503 hastada, odak olarak en sık solunum sistemi enfeksiyonları (%71,6) saptanmış ve mikrobiyolojik etkenler sıklık sırasıyla, *Acinetobacter* türleri %33,7, *Pseudomonas* türleri %16,4, *Klebsiella* türleri %16, *Staphylococcus aureus* %8,9, *Candida* türleri %4,7, *H1N1 Influenza virus* %0,7 olarak izlenmiştir. Septik şoklu hastalarda gram negatif bakteri oranı %83,3 olarak raporlanmıştır<sup>6</sup>.

## Bakteriyel Sepsis

Sepsis etiyojisinde en sık rastlanan etkenler bakterilerdir. Hastanede yatan hastalarda görülen en sık enfeksiyon alt solunum yolu enfeksiyonları olup, bunları intaabdömal enfeksiyonlar, kan dolaşımı enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları izlemektedir<sup>7</sup>.

2007 yılında 75 ülkenin katılımıyla yapılan "Extended Prevalance of Infection in Intensive Care (EPIC) II" çalışmasında yoğun bakımda yatan 13,796 hasta incelenmiş; kültür pozitif sepsis vakalarının %62'de gram negatif bakteriler (*Pseudomonas* türleri %19,9, *E. Coli* %16, *Acinetobacter* türleri %9), %47'sinde gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* %20, *S. Epidermidis* %10), %19'da fungal etkenlerin (*Candida* %17, *Aspergillus* %1,4) ürediği saptanmıştır. Sepsis odağı olarak en sık solunum yolu enfeksiyonları (%63,5), intraabdominal enfeksiyonlar (%19,6), kan dolaşımı enfeksiyonları (%15,1) ve renal/üriner sistem enfeksiyonları (%14,3) görülmüştür<sup>1</sup>.

2017 yılında yapılan EPIC III çalışmasında göre 88 ülkedeki 15,200 yoğun bakım hastası incelenmiş, %65 hastada en az 1 pozitif kan kültürü saptanmış ve %67 kadarında en sık gram negatif etkenler (*Klebsiella* türleri, *E. coli*, *Pseudomonas* türleri, *Enterobacteraceae*, *Proteus*, *Stenotrophomonas*, *Serratia* ve *Acinetobacter*) tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, %37 oranında gram pozitif etkenler (*S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *Enterococcus*), %16 oranında ise *Candida* ve *Aspergillus* türleri izlenmiştir. Sepsis odağı olarak en sık solunum yolu enfeksiyonları (%60,1), intraabdominal enfeksiyonlar (%18,3), kan dolaşımı enfeksiyonları (%15,2) görülmüştür. Hastane yatış süresi gram negatif bakterilerde ortalanca 38 gün, gram pozitif bakterilerde ortalanca 34 gün saptanmıştır. Mortalite oranı gram negatif bakterilerde %33, gram pozitif bakterilerde %30,7 saptanmıştır<sup>8</sup>.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bakımdaki hastalarda kullanımının artmasıyla antimikrobiyal direncin arttığı görülmektedir. Antibiyotik direnci olması, hastane yatış süresini ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini uzatmaktadır. Bu da hastane kaynaklı enfeksiyonları ve sepsis gelişimini arttırmaktadır<sup>9</sup>.

## Kültür Negatif Sepsis

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanan enfeksiyon olmadan gelişen sepsise “kültür negatif sepsis” ismi verilmektedir. Mikrobiyolojik kültür, bakterilerin tespitinde düşük sensitiviteye sahiptir. Kültür pozitifliği yaklaşık %50 vakada tespit edilebilmektedir<sup>2</sup>.

Avrupa’da yapılan SOAP çalışmasında 468 kültür negatif sepsis hastasında mortalite oranı %40, 454 kültür pozitif hastada ise mortalite oranı %39 olarak saptanmıştır<sup>10</sup>. Ülkemizde gerçekleştirilen, 642 yoğun bakım hastasında yapılan çok merkezli bir araştırmada kültür negatif sepsis %44 oranında saptanmıştır<sup>11</sup>. Yoğun bakımda sepsisle takip edilen 1001 hastada yapılan bir çalışmada kültür negatif hasta sayısı 415 (%41,5), kültür pozitif hasta sayısı 586 (%58,5) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, kültür negatif hastaların daha çok kadın cinsiyette olduğu saptanmış ve kültür pozitif hastalara göre daha az komorbidite, daha az taşikardi, daha yüksek kan basıncı, daha düşük prokalsitonin seviyesi, düşük Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) skoru, düşük vazoaaktif ajan ihtiyacı olduğu izlenmiştir. Kültür negatif hastaların hastane yatış süresi ve mortalitesi kültür pozitif hastalara göre daha düşük izlenmiştir<sup>12</sup>.

Kültür negatif sepsisin olası nedenleri arasında ampirik antibiyotik tedavisinin kültür alınmadan önce başlanması yer almaktadır. Ayrıca sık görülmeyen patojenlerin pratikte kolay saptanmaması nedeniyle kültür sonuçları negatif gelebilmektedir. Geleneksel mikrobiyolojik metotlar, teknik sorunlar ve intrinsik mikroorganizmaların varlığı nedeniyle etiyojinin tespitinde başarısız olunabilmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte ortaya çıkan hızlı tanı testleri kültür negatif sepsiste antibiyotik kullanımını sınırlayabilir. Kültür negatif sepsis olgularında, enfeksiyon dışı tablolar da mutlaka akla getirilmelidir. Doku yaralanması (cerrahi, travma, iskem), metabolik hastalıklar (tiroid fırtınası), ilaç yan etkileri, inflamatuvar hastalıklar (sistemik lupus eritematozus), DRESS sendromu kanser, subaraknoid hemoraji gibi nedenler ayırıcı tanıda düşünülebilir<sup>13</sup>. Antibiyotiklerden önce uygun kültürlerin alınması ve uygun görülen durumlarda solunum kültürleri, cilt sürüntüleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve hızlı tanı testlerinin kullanımı, antibiyotik tedavilerinin azaltılmasına ve uygun antimikrobisyonların daha hızlı seçilmesine yardımcı olabilir.

Kültür negatif sepsis ve enfeksiyon dışı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) vakalarının ayırıcı tanısını yapabilmek için prokalsitonin ve interlökin-6 (IL-6) bakılan bir çalışmada 208 hastadan 46 hasta enfeksiyon dışı SIRS, 90 hasta kültür negatif sepsis ve 72 hasta kültür pozitif sepsis olarak sınıflandırılmıştır. Prokalsitonin ve IL-6 hem kültür negatif hem kültür pozitif sepsis hastalarında, enfeksiyon dışı SIRS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Prokalsitoninin hem kül-

tür negatif hem kültür pozitif sepsis hasta gruplarında IL-6'ya göre daha iyi sepsis göstergesi olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile, kültür negatif sepsisi enfeksiyon dışı SIRS hastalarından ayırt etmede prokalsitoninin erken dönemde kullanımının yararlı olduğu sonucuna varılmıştır<sup>14</sup>.

## Fungal Sepsis

Sepsisin yaklaşık %17'sinin *Candida* türleri, %2-3'ünün *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus*, *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerine bağlı geliştiği kabul edilir<sup>15</sup>.

Fungal enfeksiyonlarda risk faktörleri arasında; abdominal cerrahi öyküsü, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateterizasyon, hemodiyaliz, total parenteral nutrisyon, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), solid organ nakli (karaciğer ve böbrek), immünsupresyon (kortikosteroidler, kemoterapiler, yeni immünomodülatör ajanlar), malignite, ileri yaş, uzamış yoğun bakım ve hastane yatışı ve hastane yatışı gibi sebepler yer almaktadır<sup>15</sup>.

İnvazif mantar enfeksiyonlarında sırasıyla en sık invazif kandidiyazis, invazif aspergillozis ve mukormikozis görülmektedir. Günümüzde kandidemi en sık görülen hastane ilişkili kan dolaşımı yolu enfeksiyonları arasında dördüncü sırada yer alır. İnvazif mantar enfeksiyonlarında fungal sepsisin mortalitesi %40-60'lara kadar çıkmaktadır. Bu oran bakteriyel veya viral sepsiste görülen (%30) ve antibiyotiğe dirençli nozokomiyal sepsiste görülen (%45) ölüm oranlarından çok daha yüksektir<sup>16</sup>. *Candida* enfeksiyonu mortaliteyi 3,5 kat arttırmaktadır<sup>6</sup>.

İnvazif kandidiyazis tanısında spesifik ve objektif bulgular olmaması nedeniyle erken tanıda laboratuvar testleri ve risk faktörlerine dayalı klinik tahmin yardımcı olmaktadır. Tanıda altın standart kan kültürü olmasına rağmen tanısal duyarlılığı düşük olup (%70), uygun tedavinin başlanmasında anlamlı gecikme ve dolayısıyla mortalitede artışla sonuçlanabilir<sup>17</sup>. Fungal patojenlerin kültürde görece yavaş üremeleri, kültür bazlı olmayan tanısal yöntemlerin geliştirilmesine (örneğin mannan antijeni/antikoru, B-D-Glukan testi) yol açmıştır. *Candida* enfeksiyonlarında risk hesaplanması için "kandida skoru" (total parenteral nutrisyon (TPN): 1 puan, Cerrahi: 1 puan, Çoklu kandida kolonizasyonu: 1 puan, Ağır sepsis: 2 puan) kullanılabilir. Hastanın Kandida Skoru >2,5 ise (%81 duyarlılık, %74 özgüllük) invazif kandidiyaz riski 7,75 kat fazladır<sup>18</sup>.

İnvazif kandidiyazis insidansında son 3 dekada belirgin bir değişiklik göze çarpmaktadır<sup>6</sup>. Bu değişim yoğun bakımlarda ampirik tedavinin içeriğini anlamlı bir şekilde etkilemiştir. En az 17 *Candida* türünün invazif kandidiyazis yaptığı bildirilmiştir ancak bu enfeksiyonların yaklaşık %90'ından *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei* sorumlu bulunmuştur. *Candida albicans* 1980'lerde yoğun bakımda baskın patojen olarak %80'den fazla görülmekteyken, günümüzde kan dolaşımı enfeksiyonlarının %50'den azını oluşturmaktadır. ABD'de *Candida albicans* dışı türler arasında en fazla %25-30 oranı ile

*Candida glabrata* görülürken, diğer ülkelerde *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis* oranlarında dramatik bir artış gözlenmiştir<sup>19</sup>.

*Aspergillus* yüzlerce türü kapsayan bir mantar türüdür. Klinik olarak önemli olanlar *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus nidulans*'tır. *Aspergillus* enfeksiyonu her organı etkileyebilmesine rağmen, invazif aspergilloz en çok sinopulmoner tutulum yapar. Mortalite ABD'de %17 civarındadır ancak immüsuprese hastalarda invazif aspergillozis pnömonisinin mortalitesi %25'lere kadar çıkmaktadır. Hematolojik kanserlerde mortalite %49, kök hücre naklinde %80, karaciğer transplantasyonunda %90'a kadar ulaşmaktadır<sup>20</sup>.

Kortikosteroid kullanımı, nötropeni, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonlar sonrası; kaviter lezyon, aspergilloma, invaziv aspergillozis görülebilmektedir. *Aspergillus*, kontamine hava ve su ile bulaşabilmektedir. Ayrıca endokardit ve osteomyelit şeklinde tutulumlar da bildirilmiştir<sup>21</sup>. En sık ve yaygın görülen radyolojik bulgu konsolidasyon, infiltrasyon ve nodüldür. Ancak en patognomonik bulgu bilgisayarlı tomografi (BT)'de etrafı buzlu cam opasitesi ile çevreli, merkezi yoğun dansiteli bir nodül olarak tanımlanan "halo bulgusu" dur. Bu bulgu çoğunlukla nötropenik hastalarda görülürken, nötropenik olmayan hastalarda görülen diğer bulgular nonspesifiktir. *Aspergillus* tanısında kullanılan testler; serum ve bronkoskopi ile alınan bronkoalveoler lavajda (BAL) çalışılan galaktomannan, serumda Beta-D-Glukan testi, biyopsi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testidir. BAL ile alınan galaktomannan özellikle HKHN hastalarında ve hematolojik malignitelerde invaziv aspergilloz tanısı koymak için önemlidir<sup>15</sup>.

Mukormikoz saprofitlerin neden olduğu bir hastalıktır. En sık izlenen türler *Rhizopus*, *Mucor* ve *Rhizomucor*'dur. Yoğun bakımda mukormikoz enfeksiyonları risk faktörleri arasında nötropeni, diyabet, kanser, deferoksamin tedavisi, böbrek yetmezliği, hematopoetik kök hücre nakli ve penetran travma yer alır. Mortalite oranı altta yatan bir durum olmadığında %35 civarında iken, kanser varlığında %66'ya çıkmaktadır<sup>20</sup>. Mukormikoz tanısında kullanılan yöntemler sınırlıdır. Histopatolojik tanı ve PCR kullanılabilir, radyoloji nadiren spesifik bulgular sağlar.

## Viral Sepsis

Virüsler yoğun bakım yatışı gerektiren ciddi enfeksiyonlarda önemli bir rol oynar. Tanısal ikilemler ve uygun laboratuvar testlerinin olmaması viral sepsisin erken ve kesin tanısını engelleyebilir. Bundan dolayı bakteriyel enfeksiyonlar sepsisin çoğunu temsil ederken, viral sepsis genellikle göz ardı edilir.

Viral sepsisin en sık nedeni solunum virüsleri olup, bunlar arasında ilk sırayı *Influenza virus* tip A almakta iken bunu *Rhinovirus*, *Parainfluenza* tip 1-3, *Respiratuar sinsityal virüs* (RSV), *Adenovirus*, *Influenza virüs* tip B ve *Coronavirus* takip eder. Pozitif viral sonuç sepsis tanısı için yeterli değildir. Koenfeksiyon veya yanlış pozitiflik yönünden klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir<sup>22</sup>. İspanya'da 2005-2017 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada bakteriyel

koenfeksiyon ve ciddi immünsupresyonu olmayan ve viral sepsis gelişen toplum kökenli viral pnömoni hastalarında en sık saptanan viral etkenlerin sırası ile *Influenza* tip A (%52), *Rhinovirus* (%14), *Parainfluenza virus* tip 1-3 (%11), *RSV* (%10), *Adenovirus* (%8), *Influenza* tip B (%7), *Coronavirus* (%2) olduğu görülmüştür<sup>24</sup>.

*Influenza virus* tip A ve B ilişkili sepsis, mevsimsel salgın ve sporadik olarak görülebilmektedir. Yıllık atak oranı yetişkinlerde %10 civarındadır<sup>22</sup>. ABD verilerine göre *Influenza virus* ilişkili sepsis insidans hızı yılda 100.000 kişide 8,8 bulunmuştur<sup>23</sup>. *Influenza* nedeniyle yoğun bakıma yatan hastaların %73'ünde sepsis gözlenmiştir. Viral nedenli toplum kökenli pnömoni hastalarında en fazla *Influenza* tip A (%52) saptanmıştır<sup>24</sup>. Sepsis, pnömoni görülen hastalarda görülmeyenlere göre daha fazladır. Ayrıca pandemik *Influenza*'da mevsimsel *Influenza*'ya göre daha yüksek oranda sepsis veya septik şok izlenmektedir<sup>25</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *Influenza* nedeniyle yoğun bakıma yatan hastalarda sepsis izlenme oranı %56,9 saptanmış olup, yoğun bakım mortalitesi %33,9, hastane mortalitesi %35,6 bulunmuştur. Bu çalışmada invaziv mekanik ventilasyon, akut böbrek yetmezliği, hematolojik kanserler ve ileri yaşın mortalite açısından risk faktörü olduğu görülmüştür<sup>26</sup>.

*Influenza* ile *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* arasında etkileşim bulunmakta ve bu etkileşim *Influenza* epidemileri ve pandemileri sırasında bakteriyel koenfeksiyonlarda artışa neden olmaktadır<sup>27</sup>. 2009'daki *Influenza H1N1* salgınında bakteriyel koenfeksiyon yaklaşık 1/3 vakada görülmüş olup bu hastaların %45'inde *Streptococcus pneumoniae* ve %31'inde *Staphylococcus aureus* saptanmıştır<sup>28</sup>. Ayrıca *RSV*, *Streptococcus pneumoniae* virülansında artışa neden olmaktadır. Koenfeksiyonun altında yatan nedenlere bakıldığında bu viral enfeksiyonlarda sıklıkla izlenen solunum yolu epitel hücreleri ve bazal membranının bozulması, platelet aktivatör faktör reseptörünün upregülasyonu, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı, nötrofil apoptozisinin artması, nötrofil ve monosit disfonksiyonu oluşumu gibi bakteriyel korunma mekanizmalarının bozulması gösterilebilir<sup>27</sup>. Ülkemizde 2013-2016 yılları arasında akut solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan viral panel taraması sonucunda; *Influenza virus* %38, diğer solunum yolu virusleri %62 (en sık *Rhinovirus* %21) oranında saptanmış olup *Influenza*'ya bağlı gelişen solunum yetmezliğinin mortalitesi %39, *Rhinovirus*'un mortalitesi %40 olarak saptanmıştır<sup>29</sup>.

*CMV*, immünsüprese hastalarda saptanan en yaygın viral patojenlerden biridir. Ugandalı yetişkinler arasında (%84'ü *Human immünyetmezlik virüsü* (*HIV*) ile enfekte olan hastalarda) yapılan bir çalışmada, tespit edilen en yaygın solunum yolu virüsü %41 oranıyla *CMV* olarak bulunmuştur<sup>30</sup>. *Herpes virus* ve özellikle *CMV* reaktivasyonunun bakteriyel enfeksiyona bağlı olduğu izlenmiş ve reaktivasyon ile mortalitede artış, yoğun bakım ve hastanede yatış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon süresinin uzaması gibi kötü klinik sonuçların doğduğu izlenmiştir<sup>31</sup>.

*Koronavirüs hastalığı 2019* (COVID-19) pandemisi, viral sepsisin önemini ortaya koymuştur. Bugüne kadar, yedi tip *Coronavirus*'un insanlarda hastalığa neden olduğu ve dördünün hafif enfeksiyonlara neden olduğu bilinirken, Ağır akut respiratuar sendrom-Koronavirüs (*SARS-CoV*), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*



(MERS-CoV) ve yakın zamanda izole edilmiş COVID-19 nedeni olan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* dahil olmak üzere üç beta Coronavirus ölümcül vakalara neden olduğu bilinmektedir. COVID-19 pnömoni, sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile hastane yatışında belirgin artışa yol açmıştır.<sup>32</sup>

COVID-19'da T hücreleri ve monositlerden fazla ve düzensiz sitokin üretimi olmakta, "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan aşırı inflamatuvar immün yanıt görülmektedir. COVID-19'da; ciddi lenfopeni gibi diğer viral enfeksiyonlarda görülen bulgulara ek olarak, solunum epitelyal ve endotelial bariyerin bozulması, interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrat oluşumu, bradikinine bağlı akciğer anjiyoödem gibi nedenler akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) oluşmasına ve oksijen difüzyon kapasitesinin karakteristik olarak azalmasına neden olmaktadır.<sup>32</sup>

COVID-19 hastalığı %75 pnömoni, %15 ARDS, %19 karaciğer disfonksiyonu, %7-17 troponin yüksekliğinin eşlik ettiği akut kardiyak hasar, %10-25 arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar, %9 akut böbrek hasarı, nörolojik bulgular (%8 bilinç kaybı, %3 akut serebrovasküler hastalık), %6 septik şok gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. COVID-19 teşhisi için nazofarinksten alınan örneklerde reverse transkripsiyon PCR ile SARS-CoV-2 RNA bakılması tanıda standarttır. Serolojik testler tanıda ve aşıya yanıtta kullanılabilir ancak enfeksiyona yanıtta antikorların hepsi üretilmemekte, antikor varlığı immüniteyi göstermemektedir.<sup>32</sup>

Dengue ateşi (DA), *Dengue virüsü (DENV)*'nin nedeni olduğu ve insanlara *Aedes* cinsi (*A. aegypti* ve *A. albopictus*) sivrisineklerle bulaşan, akut, epidemik, febril hastalıktır. Sporadik bir hastalıktan, artan coğrafi yayılma, vaka sayısı ve hastalık şiddeti nedeniyle önemli bir sosyal ve ekonomik etkiye sahip büyük bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür. Güneydoğu Asya, Amerika, Batı Pasifik, Afrika ve Doğu Akdeniz bölgelerinde 100'den fazla ülkede endemiktir ve insidansı son 50 yılda 30 kat artmıştır. 2013'te yapılan son tahminler, dünya çapında yılda 96 milyon vakayla 390 milyon insanın dang virüsü enfeksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir ve bu sayı DSÖ'nün 2012 tahmininin üç katından fazladır. Özellikle Hindistan, Endonezya, Brezilya, Çin ve Afrika'da gerçek hastalık yükü iyi bilinmemektedir.<sup>33</sup>

*DENV Flaviviridae* ailesi, *Flavivirus* cinsinde yer almaktadır ve *DENV 1-4* olmak üzere dört farklı serotipi mevcuttur. DA genelde bir seyahat hastalığı olarak bildirilir. DSÖ 1997'de ilk tanımlamasını yaptığı 2009'da revize edildiği sınıflamaya göre, *DENV* enfeksiyonunu semptomlarına göre DA, Dengue hemorajik ateşi (DHA) ve Dengue şok sendromu (DŞS) olmak üzere üç kategoride sınıflamıştır. *DENV* enfeksiyonunun kliniği febril faz, kritik faz ve iyileşme fazı şeklinde seyredir. Çoğu *DENV* enfeksiyonu hafif seyirlidir. DA'de nonspesifik semptomlar vardır. Ciddi hastalık tablosunun gözleendiği DHA ve DŞS *DENV* enfeksiyonlarının %1'inden azında gözlenir. Artan kapiller permeabilite ve kanama DHA'nin karakteristik özelliğidir. DHA'de ateş, baş ağrısı, retroorbital ağrı, myalji, artralji, döküntü, hemorajik bulgular yanında şoka gidiş, organ boşluklarında sıvı birikimi, plevral efüzyon ve asit vardır. Hastalığın ilk haftasında viral nükleik asit veya viral antijen nonstriktürel protein 1 (NS-1) PCR ile tespit edilebilir. Hastalığın başlangıcından

5 gün sonra serumda IgM tespit edilir, 2-3 aya kadar yüksek kalabilir. *DENV* enfeksiyonundan korunmada üç önemli yaklaşım; sineklerle savaş, kişisel korunma yöntemleri ve aşılama. *DENV* virüsüne karşı direkt etkili antiviral tedavi yoktur, destek tedavisi verilir. Ülkemizde *DENV* enfeksiyonu ateş ve seyahat öyküsü olan hastalara yaklaşırken düşünülmelidir<sup>33</sup>.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA); ateş, vücutta yaygın ağrı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile seyreden; deri, mukozalarda, bazen iç organlarda kanamalara ve ölüme yol açabilen kene kaynaklı bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni; en çok *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşan, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsi, zarflı bir RNA virüsüdür. Virüs insanlara infekte kenelerin ısırmasıyla ya da viremik hayvanlara ait kan ve dokulara temas sonucunda bulaşmaktadır. Ayrıca enfekte kişilerden nozokomiyal bulaş da olabilmektedir. KKKA dünyada viral kanamalı ateşlerin en yaygın olarak görülenlerindedir. Asya, Afrika, Güneydoğu Avrupa ve ülkemizin de içinde bulunduğu 30'dan fazla ülkede halen görülmeye devam etmektedir. Ülkemizde hastalık 2002 yılında Tokat ve çevresindeki salgın sonucunda ilk kez dikkati çekmiş, daha sonrasında Karadeniz Bölgesi'nin güneyi, İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzey kesimlerinde geniş bir alanda görülmüş, son yıllarda daha önceden hastalığın görülmediği Aydın ve İstanbul gibi illerden de bildirimler yapılmıştır. Hastalık için en büyük risk grubu endemik bölgede çalışan, tarım ve hayvancılıkla uğraşan insanlardır. Diğer bir risk grubu ise bu hasta tanı, tedavi ve bakımında görev alan sağlık çalışanlarıdır. Hastalık hayvanlarda asemptomatik seyretmekteyken; insanlarda en sık ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, döküntü gibi bulgular görülür. İshal, kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları da bazen görülebilir. Gövde ve ekstremitelerde döküntü ve ekimozlar oluşabilir. Epistaksis, hematemez ve hematüri sıktır. Trombositopeni, lökopeni ve transaminaz yüksekliği en sık saptanan laboratuvar bulgularıdır. KKKA virüsü RNA'sının saptanmasında RT-PCR (reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi enfeksiyonun erken dönemlerinde kan ve doku örneklerinden en hızlı ve en duyarlı yöntem olarak kullanılmaktadır. Spesifik bir tedavisi olmayan hastalıkta temel yaklaşım destek tedavisidir. Gerekliğinde replasman amaçlı kan ürünleri (trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, tam kan) ve parenteral beslenme desteği sağlanmalı, sıvı-elektrolit dengesi takip edilmelidir. Yapılan çalışmalarda tedavide ribavirin kullanımının özellikle hastalığın erken döneminde etkili olduğu bildirilmektedir<sup>34</sup>.

## Paraziter Sepsis

Parazitler filogenetik olan sınıflama ile protozoonlar (tek hücreliler), helmintler (solucan, kurtçuklar) ve artropodlar (eklem bacaklılar, böcekler) gibi gruplara ayrılır<sup>35</sup>.

Protozoonlardan sıtmanın nedeni olan *Plasmodium*, 2020 yılında 241 milyon yeni vaka ve yaklaşık 627.000 ölüm ile en önemli vektör aracılı patojendir<sup>36</sup>. Sıtma parazitinin *vivax*, *malariae*, *falciparum* ve *ovale* olmak üzere dört ayrı türü vardır. Türkiye'de en sık görülen tür *Plasmodium vivax*'tır. Tüm türlerde ortak olan belirtiler

yüksek ateş, üşüme, titreme ve terlemedir. Kesin tanı, periferik kanın kalın yaymasında parazitlerin görülmesiyle konular. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde sepsis etkeni olarak düşünülmeli ve ampirik olarak sıtma tedavisi başlanmalıdır<sup>37</sup> Diğer protozoal enfeksiyonlar; şark çıbanı etkeni tatarcık ile bulaşan *Leishmania tropica*, amipli dizanteri etkeni *Entamoeba histolytica*, gebelik ve immün yetmezliği olan hastalarda yaşamı tehdit eden *Toxoplasma gondii*, akut ishal nedenlerinden biri olan *Giardia intestinalis* (*Giardia lamblia*), ürogenital sistemde enfeksiyon etkeni *Trichomonas vaginalis*'tir. Sepsis nedeni olan *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonları daha çok olgu raporları şeklinde bildirilmiştir. İmmün suprese kişiler, infantlar, üriner sistem anomalisi olanlar ve alkoliklerde daha fazladır<sup>38</sup>.

Helmintlerden trematodlar, sestodlar ve nematodlar enfeksiyon etkenidir. En sık görülen helminter enfeksiyonlar arasında; *Fasciola hepatica*, *Taenia saginata* (sığır şeridi), *Taenia solium* (domuz şeridi), *Echinococcus granulosus* (kist hidatik), *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (kıl kurdu), *Trichinella spiralis* (trişinoz), *Wuchereria Bancrofti* (filaryazis), *Schistosoma* (şistozomiyazis) sayılabilir. Enterik parazitlerin klinik bulguları ishal, karın ağrısı, kanlı mukuslu dışkılama, tenesmus, anal kaşıntı, demir eksikliği anemisi, büyüme gelişme geriliği, rektal prolapsus olabilmektedir<sup>35</sup>.

## Sepsis Kaynakları

Sepsis hem toplum kökenli hem de sağlık hizmetleri ile ilişkili gelişebilmektedir. Pnömoni en sık neden olup vakaların yarısını oluşturmakta, bunu üriner sistem ve intraabdominal enfeksiyonlar izlemektedir (Tablo 3.1)<sup>6,16</sup>. Ülkemizde 1499 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada en sık enfeksiyon odakları sırasıyla; solunum yolları (%71), kan dolaşımı (%8,9), renal ve üriner sistem (%7,8), kateter ilişkili (%6,5), intraabdominal (%5,6), cerrahi işlem (%3,7), cilt ve yumuşak doku (%2,7) olarak saptanmıştır<sup>6</sup>.

Avrupa'da 3147 hastada yapılan bir çalışmada enfeksiyonun en sık görüldüğü bölgeler solunum yolları (%68), abdomen (%22), kan (%15), renal ve genitoüriner sistem (%14) olarak izlenmiştir. Bu çalışmada kültür pozitiflik oranı %60 olarak saptanmış olup en sık saptanan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* (%30), *Pseudomonas türleri* (%14) ve *Escherichia coli*'dir (%13)<sup>10</sup>.

## Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonları, özellikle pnömoni en sık görülen enfeksiyon olup yüksek mortalite ile ilişkilidir. Pnömoninin görülme oranı yaşla beraber artmaktadır. Boğaz ağrısı, burun akıntısını takip eden baş ağrısı, halsizlik, ateş, üşüme, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük gibi semptomlar pnömoni için tipiktir. Ancak kırılğan bireylerde, ileri yaşlılarda, birden çok komorbiditesi ve kognitif bozukluğu olan kişilerde bu tipik semptomlar görülemeyebilir. Şikayetler yorgunluk, iştahsızlık, ano-

**Tablo 3.1** En sık görülen enfeksiyon bölgeleri ve en sık görülen mikroorganizmalar<sup>6,16</sup>

Enfeksiyon bölgesi	En sık görülen mikroorganizmalar	Sıklık (%)	
		Erkek	Kadın
<b>Solunum sistemi</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> türleri, <i>Mycoplasma</i> ve <i>Legionella</i> gibi atipik etkenler, virüsler ve gram negatif bakteriler	41,8	35,8
<b>Bakteriyemi, yeri belli olmayan</b>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus</i> türleri, <i>Streptococcus</i> türleri, <i>Candida</i> türleri	21	20
<b>Genitouriner</b>	Gram negatif basiller, <i>Enterococcus</i> türleri	10,3	18
<b>Abdominal</b>	<i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella</i> türleri gibi gram negatif bakteriler, anaerobik mikroorganizmalar, <i>Enterococcus</i> türleri, <i>Candida</i> türleri	8,6	8,1
<b>Kateter ilişkili</b>	MRSA, koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i> , gram negatif bakteriler	1,2	1
<b>Cilt, yumuşak doku</b>	<i>Streptococcus</i> türleri, MRSA, gram negatif bakteriler	9	7,5
<b>Santral sinir sistemi</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	0,7	0,5
<b>Endokardit</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i>	0,9	0,5
<b>Diğer/belli olmayan</b>		6,7	8,6

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

reksi, deliryum, düşme ve üriner inkontinans olabilir. Toplum kökenli pnömoni ile acil servise başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünde sepsis tablosu gelişebilmektedir. Tanıda radyolojik görüntüleme önemlidir<sup>39</sup>.

Toplum kökenli pnömoni (TKP); hastane dışında edinilen pulmoner parankimin akut bir enfeksiyonunu ifade eder. Hastane kökenli pnömoni (HKP); hastaneye yatıştan 48 saat sonrasında gelişen, yatış öncesi ve yatış sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen etkenlerle oluşan pnömonidir. Ventilator ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda endotrakeal entübasyondan 48-72 saat sonra gelişen pnömonidir<sup>40</sup>. VİP riski, mekanik ventilasyonun 5-9. günleri arasında tepe noktasına ulaşırken kümülatif insidans, toplam mekanik ventilasyon süresi ile yakından ilişkilidir<sup>41</sup>. Uzatılmış mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyonun her ekstra günü için VİP'i %1-3 oranında artırır<sup>42</sup>.

Toplum kökenli pnömoni için *Streptococcus pneumoniae* en sık etkidir. Polimikrobiyal enfeksiyonlar ve gram negatif etkenler (*Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella* türleri) daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan ve uzun süre bakım merkezlerinde kalan kişilerde gelişebilmektedir. *Chlamydomphila pneumoniae* ve virüslerden *Influenza*, *Rhinovirus*, *Metapneumovirus*, *Coronavirus* sık rastlanan diğer nedenlerdir. Solid organ transplantasyonu ve kök hücre nakli gibi spesifik durumlar *Legionella pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörüdür. Bu hastalarda hızla ilerleyen lezyonlar ve kaviter pnömoni izlenebilmektedir. *Pseudomonas* enfeksiyonu toplum kökenli pnömoninin

nadir nedenlerindedir; daha çok KOAH, bronşiektazi, nötropenik hastalarda bakteriyemik enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Klebsiella pneumoniae* alkolik karaciğer hastalıklarında görülen en sık pnömoni nedenidir. Non-tifoidal *Salmonella* pnömonisi daha çok HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir; ayrıca kanser, diyabet, kortikosteroid tedavisi, yoğun alkol kullanımında da görülmektedir<sup>43</sup>.

Hücrel immünite defekti olan hastalarda hücre içi patojenler enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Bu patojenler *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* kompleks (MAC), *Nocardia* türleri, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, CMV, *Cryptococcus neoformans* ve fırsatçı sistemik mantarlardır. Akciğer dokusu fungal patojenlerin vücuda girişi için bir kapıdır. Sporlar akciğer dokusunda sessiz kalabilir, vücutta immünsupresyon oluştuğunda klinik hastalık oluşturabilir.

İmmün sisteminde defekt olan hastalar nozokomiyal enfeksiyonlara daha açıktır. İmmünsupresif tedaviler, yoğun antibiyotik kullanımı, nozokomiyal patojene uzun süre maruz kalmak nozokomiyal pnömoniyeye neden olabilir. *Pseudomonas* türleri, sağlık merkezlerinde çeşme suyu ve kontamine olan skop cihazları, bypass cihazları, diyaliz sıvıları gibi su kaynaklı çevrelerden bulaşabilmektedir. Hematolojik kanser gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten ve karbopenemaz üreten *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ve sık görülmeyen gram negatif basil olan *Elizabethkingia meningoseptica* pnömoniyeye neden olabilmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* hematolojik kanseri olan hastalarda hayatı tehdit eden hemorajik pnömoni ile seyretmektedir. *Legionella* pnömonisi kontamine su sistemleri, aspirasyon, aerosol maruziyeti ile görülebilmekte; nozokomiyal maruziyet ve kavitasyon gibi pulmoner komplikasyonların oluşması mortaliteyi arttırmaktadır<sup>40</sup>.

Aspirasyon pnömonisi orofaringeal veya gastrik içeriğin aspire edilmesinin sonucu olarak gelişen pnömoni tablosudur. Özellikle ileri yaş, aspirasyon pnömonisi gelişimi açısından risk faktörüdür. En sık görülen mikroorganizmalar; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve anaerob bakterilerdir. Aspirasyon pnömonisi nekrotizan pnömoni ve akciğer absesi gibi komplikasyonlara neden olabilir. Uygun pozisyon sağlanması, diyetteki değişiklikler, ilaçlar, oral hijyenin sağlanması ve tüp ile beslenme aspirasyon riskini azaltmaktadır.

*Influenza* ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı immünizasyonun sağlanması en önemli koruyucu stratejilerden biridir. Pnömonokok aşısı ileri yaştaki pnömoniyi önlemeyebilir, ancak aşılanan kişilerde bakteriyemi ve invaziv pnömonokok hastalığının az görülmesini ve mortalitenin azalmasını sağlamaktadır<sup>44</sup>.

## Üriner Sistem Enfeksiyonları

Yaşlı hastalarda sepsis tablosunun yaklaşık %30'unu üriner sistem kaynaklı enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) pnömoniden sonra enfeksiyon kaynaklı hastane yatışlarının ikinci en sık nedenidir<sup>42</sup>.

Kadınların bakteriüri riski erkeklerden daha yüksektir ve perinede ağır bakteri kolonizasyonu bu riski artırır. Diğer hasta faktörleri arasında hızla ölümcül olan alta yatan hastalık, >50 yaş, cerrahi olmayan hastalık, ortopedik veya ürolojik serviste yatış, hastaneye yatışın altıncı gününden sonra kateter takılması, üriner kateterin ameliyathane dışında takılması, diabetes mellitus yer alır<sup>45</sup>.

Yaşlı kritik hastalarda üriner sistem enfeksiyonları hemen her zaman üriner kateter ilişkilidir ve *Escherichia coli* en sık saptanan patojendir. *Candida* türleri, *Enterococcus* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* diğer önemli etkenlerdir<sup>46</sup>. Üriner kateterli hastalarda günde yaklaşık %3-10 oranında bakteriüri görülmektedir. YBÜ'de görülen ÜSE'lerin %95'e varan oranı, kalıcı bir idrar sondası ile ilişkilidir; kateterizasyon süresi, kateter ilişkili ÜSE için en önemli risk faktörüdür. 2013 yılında Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) aracılığıyla bildirilen YBÜ'lerde kateter ilişkili ÜSE insidansı, küçük tıbbi/cerrahi YBÜ'lerde 1,3 ÜSE/1000 kateter günü ile beyin cerrahisi YBÜ'lerinde 5,3 ÜSE/1000 kateter günü arasında değişmektedir<sup>45</sup>.

Yaşlı kritik hastalarda ateş ve/veya enfeksiyonun herhangi bir bulgusunun olması halinde, hastalardan kan ve idrar kültürleri mutlaka alınmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonlarında yan ağrısı ve dizüri gibi lokalize semptomlar olabilir. Ancak çoğu hastada spesifik olmayan şikayetler olan bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş ve titreme olur. Fizik muayenede kostovertebral bölgede hassasiyet olabilir. Üriner kateterlerin hastanede sık kolonize olması nedeniyle idrar kültürü her zaman üriner kateter değiştirildikten sonra alınmalıdır. Çoklu ilaç direnci daha çok gram negatif bakterilerde görülmekte, bu da tedavi başarısızlığına yol açmaktadır. Bunlar ESBL üreten, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ve son zamanlarda kolistin dirençli gram negatif basillerdir<sup>46</sup>.

Kritik hastalarda ve enfeksiyonun tipik bulgularının yokluğunda semptomatik bakteriüriyi asemptomatik bakteriüriden ayırmak gerekmektedir. Kültürde *Candida* üremesi halinde üriner kateterin değiştirilmesi veya çıkartılması tavsiye edilmektedir<sup>47</sup>.

## Intraabdominal Enfeksiyonlar

İntraabdominal enfeksiyonlar, sıklıkla gastrointestinal traktın inflamasyonu ve/veya bütünlüğünün bozulması nedeniyle oluşmaktadır. Daha düşük sıklıkta jinekolojik ve üriner sistem kaynaklı oluşabilir. Abdominal enfeksiyonlar polimikrobiyaldir ve intraabdominal apse, sekonder peritonite neden olabilmektedir. İntraabdominal enfeksiyonlardan sıklıkla kolon florası sorumludur ve hastalığın anatomik bölgesi ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonlarda görülen en sık bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Enterobacter* türleri, *Streptococcus*, *Enterococcus* ve anaerobik bakterilerdir. Kolonik flora yaklaşık 400 türden oluşmaktadır, ancak intraabdominal enfeksiyonlarda en çok 4-6 etken saptanmıştır. Bunların arasındaki dominant etkenler *Escherichia coli* ve *Bacteroides fragilis*'tir<sup>48</sup>.

Antibiyotik kullanımı ve sağlık bakım hizmetleri bağırsak florasında değişikliğe neden olmakta ve bu durum nozokomiyal etkenlerden *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer ilaç dirençli mikroorganizmalar gibi etkenlerin neden olduğu intraabdominal enfeksiyonların gelişimini kolaylaştırmaktadır. *Enterococcus* sağlık bakımı ilişkili intaabdominal enfeksiyonlardaki en sık nedenlerden biridir. *Candida* türleri daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda, immünsüprese hastalarda görülebilen hastane kaynaklı intaabdominal enfeksiyon nedenlerinden biridir<sup>49</sup>.

Abdominal cerrahi geçiren hastalarda gelişen sepsis tablosunda %66 oranında intraabdominal bir odak saptanmaktadır. Prospektif bir klinik araştırmada, intraabdominal sepsisin, daha çok elektif cerrahi işlemlerden sonra oluştuğu izlenmiştir<sup>50</sup>. Genel risk faktörlerine ek olarak cerrahi hastalarda anastomoz kaçağı ve yara yeri iyileşmesinde gecikme gibi risk faktörleri de yer almaktadır. İntraoperatif hipotansiyon, erkek cinsiyet, yaş, sigara, diyabet, ilaçlar (kortikosteroidler, kemoterapötik ilaçlar, immünsüpresan ilaçlar) anastomoz kaçağı oluşumu ile ilişkili bulunmuştur<sup>51</sup>.

Batın muayenesinde peritoneal iritasyon bulguları ile birlikte bağırsak sesleri azalır veya kaybolur. Batın BT, intraabdominal patolojilerin tanısında ultrasonografiden daha duyarlıdır. Cerrahi girişim ve/veya perkütan drenaj intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önemlidir. Cerrahi müdahale ile anatomik gediğin kapatılması, enfekte nekrotik dokunun debride edilmesi, apse drenajı yapılması ile kaynak kontrolü sağlanabilir. Ayrıca cerrahi işlem sırasında mikrobiyolojik analizler için örnek alınabilir.

## Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi (CDC) tanımına göre primer ve sekonder diye ikiye ayrılmaktadır. Primer kan dolaşımı enfeksiyonu; vücudun başka bir bölgesinde olan enfeksiyona sekonder olarak gelişmeyen, laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu; ekstrasvasküler alandan, yani vücudun herhangi bir anatomik yerindeki enfeksiyon odağından kaynaklanan KDE'dir. Avrupa'da 2018 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada YBÜ'de iki günden fazla kalan hastaların %6'sında pnömoni, %3'ünde kan dolaşımı enfeksiyonu ve %2'sinde üriner sistem enfeksiyonu görülmüştür, 4147 KDE görülen bu çalışmada ortalama insidans 1,7 KDE/1000 kateter günü olarak izlenmiştir<sup>52</sup>.

KDE etkin antibiyoterapi ve gelişen destek tedavilerine rağmen yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Sağlık bakımı ilişkili gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonunun mortalitesi genç erişkinlerde %5-35 iken daha yaşlı grupta %37-50 olarak saptanmıştır<sup>53</sup>. Sağlık bakımı ilişkili KDE yaşlı hastalarda daha çok intravenöz (IV) ve üriner kateter gibi invaziv araçlara bağlı gelişmektedir<sup>52</sup>.

Kan dolaşımı enfeksiyonlarına en sık neden olan bakteriyel ajan *Escherichia coli*'dir<sup>54</sup>. Gram negatif etkenlere bağlı KDE, toplum kökenli enfeksiyonlar ve hastane enfeksiyonlarında önemli bir sorun teşkil eder. Bu organizmaların gittikçe artan

çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavi edilmesi zorlaşmaktadır. Gram negatif bakteriyel sepsis ve septik şokun mortalite oranı %12-38'dir. Bu oranlar hastanın zamanında ve uygun antibiyotik tedavisi almasıyla değişkenlik gösterebilir<sup>55</sup>.

*Staphylococcus aureus* toplum kökenli ve sağlık bakımı kaynaklı KDE'lerin *Escherichia coli*'den sonra görülen en sık nedenlerinden biridir. Morbiditeyi arttıran, tanı konulmakta zorlanılan birçok komplikasyona neden olmaktadır. Mortalite oranları %20-40 arasında değişmektedir<sup>56</sup>. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) mortalitesi, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)'a göre daha yüksektir<sup>57</sup>. *Staphylococcus* enfeksiyonu gelişiminde intavasküler kateter ve implante edilen medikal araçlar yüksek risk teşkil etmektedir. Primer enfeksiyondan haftalar veya aylar sonra hastaların %8-15'inde hematogen yayılım sonucunda da endokardit, vertebral osteomyelit, apse, prostetik eklem ve elektronik kalp cihazları gibi implant ilişkili enfeksiyonlardan oluşan ikincil komplikasyonlar meydana gelmektedir. Komplikasyon oluşmasında diğer risk faktörleri arasında yetersiz antibiyotik tedavisi, yetersiz kaynak kontrolü ve enfeksiyonun odağının saptanamaması sayılabilir<sup>58</sup>.

Avrupa'da 2019 yılında KDE etkeni olan vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) etkenlerinin %93'ünde sorumlu patojen olarak *Enterococcus faecium* saptanmıştır. VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonunda; ileri yaş, antibiyotik tedavileri, immünsupresyon risk faktörleri arasındadır<sup>59</sup>.

*Candida*'ya bağlı KDE daha çok gastrointestinal kolonizasyon ve mukozal bariyerden patojenin göçü veya santral venöz kateter gibi bir yabancı materyalin kolonize olmasıyla gelişmektedir. Kolonize olan santral venöz kateterler kandidemi gelişiminin %25-40'dan sorumludur<sup>60</sup>. *Candida* enfeksiyonları nozokomiyal enfeksiyonların sık bir nedeni olmasına rağmen sepsis vakalarının %5'ini oluşturmaktadır. *Candida*'ya bağlı KDE yüksek mortaliteye sahiptir. Primer *Candida* sepsisine ek olarak bakteriyel enfeksiyonların oluşturduğu immünparaliziye bağlı olarak invaziv kandidiyazis gelişebilmekte ve bu enfeksiyon uzun yoğun bakım yatışına ve mortalitede artışa neden olmaktadır<sup>61</sup>.

## Kateter, İmplant, Protez İlişkili Enfeksiyonlar

Santral venöz kateterler (SVK), kritik hastanın takibinde intravenöz ilaç tedavisi, TPN tedavisi, sıvı resüsitasyonu ve hemodiyaliz ihtiyacı gibi çeşitli endikasyonlarla sıklıkla kullanılmaktadır. Kateter ilişkili KDE hastanede yatan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. ABD'de yıllık yaklaşık 250.000 kateter ilişkili KDE görülmekte, 30.000-62.000 ölüm saptanmaktadır. Bu enfeksiyonlar; kateterin cinsi, yerleşim yeri, kateterin takılma koşulları, bakımı, çıkartılma zamanı gibi faktörler ile ilişkilidir. KNS, *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunda rol oynayan başlıca etkenlerdir. İnternal juguler venöz kateterin, femoral venöz katetere kıyasla daha düşük enfeksiyon riski taşıdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte,



yapılan bir meta analizde subklavyen, internal juguler ve femoral santral venöz kateterler arasında kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riski açısından fark bulunmamıştır<sup>62</sup>. Santal venöz kateter enfeksiyonlarında kılavuz tel üzerinden kateter değişiminin daha yüksek kolonizasyon, çıkış yeri enfeksiyonu ve kateter ilişkili bakteriyemiye neden olduğu görülmüş, kateter değişiminin yeni iğne girişi ile yapılması önerilmiştir<sup>63</sup>.

Ventriküler destek cihazı (VAD) kalp yetmezliğinde transplantasyona giden süreçte kullanılan köprü tedavisidir. VAD ilişkili enfeksiyöz etkenler arasında en sık *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* görülmektedir. *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* türleri, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Candida* türleri de enfeksiyona neden olabilmektedir. *Candida* enfeksiyonlarında mortalite %90 gibi yüksek oranlarda görülmektedir<sup>64</sup>.

Nörocerrahi araçlar birçok nörolojik durumun tanısı ve tedavisinde rol oynamaktadır. Bu araçlar serebrospinal sıvı şantları, drenleri ve derin beyin stimülasyonu için implante edilen elektrodlardır. Şantların proksimal ve distal uçları bulunur. Proksimal uç lateral ventrikülde, distal uç ise plevra, periton veya sağ atriumda olabilmektedir. Şant ilişkili enfeksiyonlar %4-17 arasında görülmektedir<sup>65</sup>. Şant operasyonu sonrasında ilk 1 ay içinde gelişen enfeksiyonlar; koagülaz negatif *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* ve *Propionibacterium acnes* gibi daha çok cilt florası kaynaklı patojenlere bağlı gelişmektedir. Şant operasyonundan sonra herhangi bir zamanda hatta yıllar sonra bile hematogen yayılım nedeniyle enfeksiyon oluşabilmektedir. Ventriküloatrial şantlarda enfeksiyon daha sıklıkla *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi etkenlerle olmaktadır. Bağırsak perforasyonu veya peritonit gibi nedenler ventriküloperitoneal şantlarda gram negatif organizma içeren polimikrobiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Proksimal şant bölgesinde gelişen cilt enfeksiyonları ventriküler rezervuara ulaşarak enfeksiyona neden olabilmektedir. Serebrospinal sıvı drenleri aracılı enfeksiyonların etkenleri cilt aracılı patojenler olabileceği gibi; *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri gibi gram negatif etkenlere bağlı da gelişebilmektedir. Derin beyin stimülasyonu için implante edilen elektrodlar aracılı enfeksiyonlarda *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes* en sık nedenler arasındadır<sup>65</sup>.

Artroplastik cerrahinin yaygınlaşmasıyla eklem protezlerinin kullanımı artmıştır. Romatoid artit, diabetes mellitus, kanser, kronik böbrek hastalığı, obezite, immüno-supresyon gibi komorbiditelerin varlığında eklem protez ilişkili enfeksiyonlar daha sık görülebilmektedir<sup>66</sup>. En sık bakteriyel etkenler arasında *Staphylococcus aureus*, KNS sayılabilir. Daha az oranda gram negatif basiller, polimikrobiyal, anaerob etkenlere bağlı eklem protezi ilişkili enfeksiyonlar görülebilmektedir. *Candida albicans* en sık fungal etkindir. Kültür negatif protez ilişkili enfeksiyonların en önemli risk faktörü geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımıdır. Bu hastalarda *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* ve fungal etkenler etiyojide yer alabilmektedir<sup>66</sup>.

## Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Yumuşak doku enfeksiyonları (YDE) lokalize şişlik, eritem ve ağrıya kendini göstermektedir. Ek olarak bül, ciltte ekimoz, cilt nekrozları, eritem dışındaki alanda ödem, ciltte his kaybı gibi bulgular görülebilir. Basit bir selülitten nekrotizan enfeksiyona, sepsis ve septik şoka kadar ilerleyebilmektedir.

Nekrotizan YDE 'ları cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının yaygın doku nekrozuna ilerlemesiyle oluşmaktadır. Nekrotizan YDE insidansı ve prevalansı mevsim, lokasyon ve hasta popülasyonuna göre değişim gösterebilmektedir. Tedavideki ilerlemelere rağmen nekrotizan YDE mortalitesi son 30 yıl içinde %25-30 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir<sup>67</sup>. Bu enfeksiyonlarda mortalite; ileri yaş, komorbiditeler ve immünkompromize durum ile ilişkili bulunmuştur<sup>68</sup>.

Nekrotizan YDE mikrobiyoloji, enfeksiyon lokasyonu ve dokudaki tutulum derinliğine göre sınıflara ayrılmıştır. Tip 1 anaeroblar dahil polimikrobiyal nedenlerin olduğu ve %70-80 oranıyla en sık görülen tiptir. Tip 2 monomikrobiyaldir ve en sık A grubu beta hemolitik *Streptococcus* ve bazen *Staphylococcus aureus* ile yaklaşık %20-30 oranında görülür. Tip 3 daha çok Asya ülkelerinde görülmekte ve sıklıkla gram negatif, daha çok deniz ilişkili *Vibrio vulnificus* gibi mikroorganizmalara bağlı görülür. Tip 4 travmaya sekonder, *Candida* türleri ve *Zygomycetes* gibi fungal etkenlere bağlı görülmektedir<sup>68</sup>.

Anatomik bölgeye göre bazı terminolojiler mevcuttur; örneğin nekrotizan YDE'nun perineum bölgesinde görülen ve genellikle polimikrobiyal olanına Fournier gangreni denmektedir. Nekrotizan selülit; dermis ve subkutan dokunun enfeksiyonu, nekrotizan fasit; fasyaya ulaşan enfeksiyon, piyomyozit veya myonekroz ise kas dokusunun enfeksiyonunu (altta yatan cilt enfeksiyonu olmadan) tanımlamaktadır. Diyabetik ayak enfeksiyonları mikrovasküler doku hasarına bağlı polimikrobiyal gelişen ve nekroza ilerleyebilen yumuşak doku enfeksiyonlarıdır.

Piyojenik bakterilerin (*Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus*) neden olduğu toksik şok sendromu ve nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu ile seyreden septik şok vakaları bildirilmiştir<sup>69</sup>.

## İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE) morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. İnsidansı 100.000 kişide 3-4 olmakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda sıklığının arttığı görülmektedir. ABD'de yıllık 40.000-50.000 arasında yeni vaka görülmektedir. Protez kapak replasmanı, immünsupresyon, intravenöz (IV) ilaç kullanımı başlıca risk faktörleridir. Endokardit tanısı için sıklıkla modifiye DUKE kriterleri (Tablo 3.2) kullanılmaktadır. Klinik şüphe varlığında tüm vücut BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), <sup>18</sup>F-labelled fluoro-2-deoxyglucose pozitron emission tomografi (<sup>18</sup>F-FDG-PET) / BT gibi ek görüntüleme yöntemleri kullanılabilir<sup>70</sup>.

**Tablo 3.2** Modifiye Duke Kriterleri (ESC 2015 Kılavuzundan alınmıştır)<sup>71</sup>**Majör Kriterler:**

1. İE için pozitif kan kültürü saptanması
  - İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, HACEK grubu *Staphylococcus aureus* ya da primer bir odak olmaması durumunda toplumdan elde edinilmiş enterokoklar)
  - Pozitif olmaya devam eden kan kültürlerinde İE ile uyumlu mikroorganizmaların üremesi (>12 saat aralya alınmış iki kan kültüründe ya da >1 saat içinde alınmış 3 kan kültürünün hepsinde)
  - *Coxiella burnetii* için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması
2. Görüntüleme yöntemleriyle endokardiyal tutulum saptanması
  - Pozitif ekokardiyografi bulgusu (vejetasyon, apse, psödoanevrizma, intrakardiyak fistül, kapak perforasyonu veya anevrizması, prostetik kapakta yeni gelişen ayrışma)
  - Protez kapak çevresinde <sup>18</sup>F-FDG PET/CT veya işaretli lökosit SPECT/BT ile anormal aktivite belirlenmesi (sadece kapak >3 ay önce implante edilmiş hastalar için)
  - Kardiyak BT'de kesin paravalyüler lezyonlar

**Minör kriterler:**

1. Ateş >38°C
2. Predispozan faktörler (IV ilaç kullanımı ya da yatkınlığı arttıracak kalp rahatsızlığı)
3. Vasküler fenomen (Majör arteriyel emboli, septik pulmoner enfarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyel hemoraji, konjunktival hemoraji veya janeway lezyonları)
4. İmmünolojik fenomen (glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri ve romatoid faktör pozitifliği)
5. Mikrobiyolojik kanıt (Major kriteri karşılamayan pozitif kan kültürü)

**Kesin Tanı:**

**Patolojik Kriter:** Lezyondan ya da apseden alınan örnekte kültür veya histopatolojik incelemelerle mikroorganizmanın gösterilmesi

**Klinik Kriterler:**

- 2 majör veya
- 1 majör + 3 minör veya
- 5 minör kriter

**Olası tanı:**

- 1 major + 1 minör kriter veya
- 3 minör kriter pozitifliği

**İnfektif Endokardit Tanısından Uzaklaşılması:**

- Başka bir tanının konulmuş olması,
- ≤4 günlük antibiyoterapiyle birlikte İE düşündüren belirtilerin ortadan kaybolması,
- ≤4 günlük antibiyoterapi altında yapılan cerrahi girişim veya otopsi sırasında çıkarılan örnekte İE düşündüren patolojik kanıtın olmaması
- Klinik ölçütlerle olası İE olarak sınıflandırılmaması.

IgG: İmmünglobulin G, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: Flor-18 İşaretli Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) ile Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi, SPECT/BT: Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi. BT: Bilgisayarlı Tomografi

Endokardite neden olan en sık etkenler gram pozitif mikroorganizmalardır. *Staphylococcus aureus* en sık görülen İE etkeni olup, vakaların yaklaşık %30'unu oluşturur. *Staphylococcus aureus* endokarditi; embolizm, inme, persistan bakteriyemi ve mortalite riski yüksek agresif bir hastalıktır. *Staphylococcus aureus* ayrıca prostetik kapak endokarditinin en sık nedenidir ve mortalite oranı %50'ye ulaşabilmektedir. Koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) vakaların yaklaşık %10'nu oluşturmakta ve

giderek artan bir oranda saptanmaktadır. KNS, prostetik kapak implantından sonraki ilk 1 yıl içinde görülen prostetik kapak endokarditinde majör rol oynamaktadır. KNS, çoğunlukla metisilin dirençlidir. Oral streptokoklar vakaların yaklaşık %20'sini, *Enterococcus* türleri %10'unu oluşturmaktadır. HACEK organizmaları (*Haemophilus* türleri, *Aggregatibacter* türleri, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella* türleri), zoonozlar ve fungal etkenler vakaların  $\leq$ %5 ini oluştururlar<sup>70</sup>.

Endokarditli hastaların %10-20'sinde başvuruda kan kültürü negatif görülebilmektedir. Daha önce antibiyotik kullanımı, zor üreyen intraselüler mikroorganizmalar veya alternatif tanılar negatif kültür sonuçlarının nedenleridir. Kültür negatif vakaların 2/3'ünde etken patojen tespit edilebilmektedir. İlk olarak zoonotik etkenlerin serolojik testleri *Coxiella burnettii* (Q ateşi), *Bartonella quintana* ve *Bartonella henselae*, *Brucella* türleri, *Mycoplasma* türleri ve *Legionella* türleri incelenir. Bu serolojik testler negatifse *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* türleri ve fungal etkenler (özellikle *Aspergillus* türleri) için geniş ölçüde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi yapılabilir. Hala mikrobiyal araştırma negatif gelirse otoimmün hastalıklar açısından antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) bakılabilir. Fransa'da kültür negatif İE ile takipli 759 hastada yapılan bir çalışmada 476 hastada etiyolojik bir neden saptanmıştır. Bu etkenlerden en sık neden zoonozlardır (229 Q ateşi, 86 *Bartonella* türleri), 12 hastada *Tropheryma whipplei*, 8 hastada fungal etkenler, 70 hastada sık görülen bakteriyel etkenler, 19 hastada otoimmün hastalık ve bakteriyel olmayan trombotik endokardit (marantik endokardit) saptanmıştır<sup>72</sup>.

## Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları; bakteri, virüs ve mantarların neden olduğu morbidite ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlardır. Beyin ve spinal kord tutulumu ile hastalarda menenjit, ensefalit ve beyin apseleri görülebilir. Menenjite baş ağrısı, ense sertliği, ateş gibi semptomlar görülmekte; Kerning ve Brudzinski bulguları düşük sensitivite ama yüksek spesifite ile tanıda yardımcı olmaktadır. Klinik bulgularla birlikte kan testleri, kan kültürleri ve en önemlisi lomber ponksiyon ile alınan serebrospinal sıvının incelemesi ile tanı konulmaktadır. Bakteriyel menenjitlerde serebrospinal sıvıda düşük glukoz, normal/yüksek protein ve artmış nötrofil saptanır. Viral menenjitlerde normal glukoz, yüksek protein, artmış lenfosit saptanır. Fungal ve tüberküloz menenjitlerinde glukoz düşüklüğü, yüksek protein, artmış lenfosit saptanır. Ensefalitte değişken mental durum, motor ve duyu defisitleri, davranış değişiklikleri, konuşma ve hareket bozuklukları, nöbet görülebilmektedir.

Menenjitin bakteriyel nedenlerden Grup B *Streptococcus* (*Streptococcus agalctiae*) yeni doğanlarda doğum esnasında bulaş ile hastalığa neden olabilmektedir. *Listeria monocytogenes* yeni doğan ve immünkompromize yaşlılarda görülebilen pas-törize olmayan sütle bulaşabilen etkindir. *Escherichia coli* yeni doğanlarda menenjit yapabilmektedir. *Streptococcus pneumoniae* erişkinlerde bakteriyel menenjitin en sık nedenidir. *Haemophilus influenzae* serotip B erişkinde bakteriyel menenjit yapan

başka bir etkidir. *Neisseria meningitidis* subtip A, B, C, Y, W-135 genç erişkin ve yaşlılarda menenjitte neden olabilmektedir. Meningokok menenjite semptomlar hızlı başlangıçlıdır, septiseminin adrenal bezlerde yaptığı kanama sonucunda adrenal yetmezlik görülen 'Waterhouse-Friderichsen' sendromu oluşabilir.

Viral etkenlerle de menenjit ve ensefalit gelişebilir. Coğrafik lokalizasyona göre etkenler değişmektedir. Viral menenjit nedenleri arasında *enterovirüsler*, *Herpes simplex virus (HSV)*, *HIV*, *Batı Nil virüsü*, *Varicella zoster*, *kabakulak virüsü* başlıca etkenlerdir. Viral ensefalit nedenleri arasında ise *Herpes simplex virus*, *Batı Nil virüsü*, *Arbovirus* sayılabilir.

Fungal etkenlerden *Cryptococcus neoformans*, immünkompromize hastalarda özellikle kemoterapi alanlarda ve HIV enfeksiyonu olup CD4 sayısı 100'ün altında olan kişilerde fırsatçı enfeksiyona neden olabilir. *Candida* enfeksiyonları hematogen yolla veya şant aracılı yolla SSS enfeksiyonu yapabilmektedir. *Toxoplasma gondii* toprak veya kedi kumundaki infektif oositler aracılığıyla bulaşarak özellikle HIV enfeksiyonu olan hastalarda ensefalite neden olmaktadır. *Mycobacterium tuberculosis*; menenjit, intrakraniyal tüberküloz ve spinal tüberküloz araknoiditis yapabilmektedir. Solunum sistemi dışında görülen tüberküloz immün yetmezlikli hastalarda reaktivasyonla oluşmaktadır. Lyme hastalığı etkeni olan *Borrelia burgdorferi* de menenjit ve ensefalit etkenleri arasında yer alır<sup>73</sup>.

## Sepsis Risk Faktörleri

Sepsis gelişiminde rol oynayan risk faktörleri hem hastada enfeksiyona neden olan predispozan nedenler hem de enfeksiyon gelişimiyle beraber gelişen akut organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. Kronik hastalıklar (örneğin immün yetmezlik sendromları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı ve kronik karaciğer hastalıkları, diyabet) ve immünsupresif ajanların kullanımı sepsis ve septik şok gelişimi için iyi bilinen risk faktörleridir<sup>74</sup>. Uzun süreli bakım merkezinde kalmak, malnutrisyon, kateter varlığı diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır<sup>16</sup>. Bunlara ek olarak, enfeksiyona immün yanıtın uygun şekilde olmaması enfeksiyon ve sepsis gelişimi riskini arttırmaktadır. Postoperatif hastalarda yapılan araştırmalarda acil cerrahi müdahale, mekanik ventilasyon, sıvı resüsitasyonu, postoperatif vazoaktif ajanların kullanımı ve başvuru SOFA skoru sepsis risk faktörleri arasında saptanmıştır<sup>75</sup>. **Tablo 3.3'**de bu faktörlerle ilgili özet bulunmaktadır<sup>76</sup>.

Organ disfonksiyonu gelişimi için risk faktörleri arasında; sepsise neden olan organizmanın türü, hastanın genetik kompozisyonu, altta yatan sağlık durumu, daha önce var olan organ disfonksiyonu ve tedavi başlama zamanı yer almaktadır. Sepsis insidansı yaş, cinsiyet, ırk veya etnik grup gibi nedenlerden etkilenmektedir. İnfantlarda ve yaşlı grupta diğer yaş grubundaki kişilere göre, erkeklerde kadınlara göre, siyahi ırkta beyaz ırka göre daha fazla görülmektedir<sup>74</sup>.

Klinik risk faktörlerinin anlaşılmasına başlanmasıyla birlikte, sepsis gelişiminde genetik faktörlerin de önemli bir yere neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir

**Tablo 3.3** Enfeksiyon ve sepsis için risk faktörleri

Genel enfeksiyon
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konak genetiği (örn, TNF-<math>\alpha</math>, Toll-like reseptör polimorfizmi)</li> <li>• Pediatrik yaş grubu ve ileri yaş</li> <li>• Genetik immünsupresyon</li> <li>• Epidemik maruziyet</li> <li>• İmmünsupresyon veya immün disregülasyon varlığı (örn; AIDS, kanser, immünsupresif tedavi, diyabet, alkolün kötüye kullanımı, kateter varlığı, cilt bütünlüğünün bozulması)</li> </ul>
Primer kanda üreyen enfeksiyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kateter varlığı</li> <li>• Parenteral nutrisyon</li> </ul>
Solunum yolu enfeksiyonları (genel enfeksiyon nedenlerine ek olarak)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</li> <li>• Uzun süreli entübasyon ve mekanik ventilasyon</li> <li>• Yakın zamanda geçirilen torasik, abdominal, majör ortopedik cerrahi öyküsü</li> <li>• Aspirasyon</li> </ul>
Üriner sistem enfeksiyonları
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Üriner kateter varlığı</li> <li>• İmmobilité</li> <li>• Kadın cinsiyet</li> </ul>

TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör alfa (Kaynak 76'dan uyarlanmıştır)

araştırmada genetik faktörlerin enfeksiyon hastalıklarının gelişiminde kardiyovasküler hastalıklara göre daha önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir<sup>77</sup>. Sepsis genetiği, genetik geçiş ve fenotipik farklılıkların tek genle açıklandığı Mendelyan kalıtımla uyumlu değildir. Birçok genin patojenlerle etkileşime girmesiyle beraber sepsise yakınlık, cevap ve sonlanım gibi faktörler etkilenmektedir. Birçok çalışma tek nükleotid polimorfizminin enfeksiyon ve sepsis oluşumunda rol aldığını göstermiştir. Bu polimorfizmde en sık tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), Toll-like reseptörü (TLR) üzerinde çalışmalar yapılmıştır. MASP2 ve NOD2/TLR4 genotiplerinin bakteriyemi ve hastane mortalitesi ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>78</sup>. Genetik faktörler sepsis gelişiminde genç popülasyonda daha önemli bir role sahipken, erişkin ve yaşlı hasta grubunda kronik hastalıklar daha önemli rol oynamaktadır.

Sepsis için çevresel risk faktörleri de önemlidir. Sepsis sıklığı, soğuk mevsimlerde sıcak mevsimlere göre hem ABD (kış aylarında yaza göre %35 daha fazla) hem de İngiltere'de (sonbaharda yaza göre %17 daha fazla) daha sık görülmektedir<sup>79</sup>. Solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı mevsime bağlı belirgin farklılık göstermekte, en sık soğuk aylarda görülmekte iken genitoüriner sistem enfeksiyonları yaz mevsiminde daha sık görülmektedir<sup>16</sup>.

Kanser, sepsis gelişiminde diğer komorbiditelere göre daha sık görülen bir risk faktörüdür ve enfeksiyon kaynağı kanserin türü ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin; akciğer kanseri görülen hastalarda pnömoni gelişimi siktir. Sepsis, hastanede yatan

kanser hastalarının ölüm nedenlerinin %30'unu oluşturmaktadır<sup>16</sup>. Hematolojik kanserlerde, solid tümörlere göre sepsis riski 8 kat yüksektir ve her iki grupta hastane mortaliteleri benzerdir. Kanser, sepsis hastalarının ölüm oranlarını %55'e varan oranda arttırabilmektedir. Bu oran yıllar içinde daha güvenli kemoterapi seçenekleri, sepsis tedavisindeki gelişmeler nedeniyle azalmaktadır<sup>16</sup>.

Obezite, dünya çapında artan bir hızla görülmekte ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve kanser gibi ölümcül durumlarla bağlantılıdır. Obezite ve sepsis arasındaki ilişki tam tanımlanamasa da; biriken kanıtlar obez bireylerin enfeksiyona yatkınlığının artmış olduğu görülmüştür. Uluslararası çok merkezli çalışmada obez ve normal kilolu hastalar arasında septik şok tablosunda benzer sonuçlar izlenmiştir<sup>80</sup>.

## Sonuç

Sepsis sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlar sonucu meydana gelir. Viral sepsisin en önemli nedenleri solunum yolu virüsleridir. Özellikle hastanede ve yoğun bakımda yatan hastalarda, immunsupresif kişilerde fungal enfeksiyonların ve fırsatçı patojenlerin akla gelmesi ve ampirik tedavinin genişletilmesi önemlidir. Konak genetiği, altta yatan kronik hastalıkların olması, kanser, hastane ve yoğun bakımda yatan hastalarda kateter uygulamaları sepsis ve septik şok gelişimi için risk faktörleridir.

## Kaynaklar

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
3. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):435-443. doi:10.1007/s00134-006-0504-z
4. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386. doi:10.1016/S2213-2600(14)70061-X
5. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018;44(3):337-344. doi:10.1007/s00134-017-5043-2
6. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care Lond Engl*. 2018;22(1):93. doi:10.1186/s13054-018-2013-1
7. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021;25:307. doi:10.1186/s13054-021-03736-w
8. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717
9. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect*. 2003;47(4):307-316. doi:10.1016/s0163-4453(03)00100-2
10. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-353. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a
11. Bahar İ, Oksuz H, Şenoğlu N, et al. Compliance With the Surviving Sepsis Campaign Bundle: A Multi-center Study From Turkey. *Cureus*. 2021;13(5):e14989. doi:10.7759/cureus.14989
12. Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(5):R202. doi:10.1186/cc12896

13. de Prost N, Razazi K, Brun-Buisson C. Unrevealing culture-negative severe sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(5):1001. doi:10.1186/cc13022
14. Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015;30(1):218.e7-12. doi:10.1016/j.jcrc.2014.08.017
15. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(4):1027-1053. doi:10.1016/j.idc.2021.08.002
16. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11. doi:10.4161/viru.27372
17. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636118825081. doi:10.1177/1178636118825081
18. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra-Santana P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730-737. doi:10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
19. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing Antifungal Therapy in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):123-147. doi:10.1016/j.ccc.2010.11.001
20. Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2015;15:205. doi:10.1186/s12879-015-0934-8
21. Zilberberg MD, Shorr AF. Fungal Infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):625-642. doi:10.1016/j.idc.2009.04.008
22. Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66(10):1511-1518. doi:10.1093/cid/cix1060
23. Ortiz JR, Neuzil KM, Shay DK, et al. The burden of influenza-associated critical illness hospitalizations. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2325-2332. doi:10.1097/CCM.0000000000000545
24. Cillóniz C, Dominedò C, Magdaleno D, Ferrer M, Gabarrús A, Torres A. Pure Viral Sepsis Secondary to Community-Acquired Pneumonia in Adults: Risk and Prognostic Factors. *J Infect Dis*. 2019;220(7):1166-1171. doi:10.1093/infdis/jiz257
25. Kiliç Ö. Fungal ve Viral Sepsis. *Türk Klin J Intensive Care-Spec Top*. Published online 1):71-79 2021.
26. Ortac Ersoy E, Er B, Ciftci F, et al. Outcome of Patients Admitted to Intensive Care Units due to Influenza-Related Severe Acute Respiratory Illness in 2017-2018 Flu Season: A Multicenter Study from Turkey. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2020;99(11):954-960. doi:10.1159/000511092
27. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2020;29(157):200038. doi:10.1183/16000617.0038-2020
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(38):1071-1074.
29. Halaçlı B, Hancı P, Ortaç Ersoy E, Öcal S, Tanrıöver MD, Topeli A. Influenza or other respiratory viruses: does it matter as the cause of acute respiratory failure in the critically-ill patients? *Tuberk Ve Toraks*. 2020;68(4):388-398. doi:10.5578/tt.70350
30. Moore CC, Jacob ST, Banura P, et al. Etiology of Sepsis in Uganda Using a Quantitative Polymerase Chain Reaction-based TaqMan Array Card. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019;68(2):266-272. doi:10.1093/cid/ciy472
31. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300(4):413-422. doi:10.1001/jama.300.4.413
32. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
33. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015;385(9966):453-465. doi:10.1016/S0140-6736(14)60572-9
34. Korkmaz D, Konya P, Demirtürk N. Investigation of the Characteristics of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Cases Reported in Afyonkarahisar Province. *Türk Parazitolojii Derg*. 2022;46(3):224-227. doi:10.4274/tpd.galenos.2022.14633
35. Düzyol D, Ali AK, Özyurt BC, Girginkardesler N. Incidence of Intestinal Parasites Detected in the Department of Parasitology in Celal Bayar University Hospital between 2006 and 2010. *Türkiye Parazitolojii Derg*. 2012;36(3):147-151. doi:10.5152/tpd.2012.35



36. World malaria report 2021. Accessed October 19, 2022. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>
37. Pullan RL, Bukirwa H, Staedke SG, Snow RW, Brooker S. Plasmodium infection and its risk factors in eastern Uganda. *Malar J*. 2010;9:2. doi:10.1186/1475-2875-9-2
38. Reimer LG, Reller LB. Gardnerella vaginalis bacteremia: a review of thirty cases. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):170-172.
39. Cillóniz C, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. *Med Sci Basel Switz*. 2018;6(2):E35. doi:10.3390/medsci6020035
40. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353
41. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):888-906. doi:10.1007/s00134-020-05980-0
42. Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients. *Front Med*. 2019;6:118. doi:10.3389/fmed.2019.00118
43. Ji C, E N, B F, et al. Salmonella lung involvement in patients with HIV infection. *Chest*. 1997;112(5). doi:10.1378/chest.112.5.1197
44. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1747-1755. doi:10.1056/NEJMoa022678
45. Chenoweth CE. Urinary Tract Infections: 2021 Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(4):857-870. doi:10.1016/j.idc.2021.08.003
46. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):673-688. doi:10.1016/j.idc.2017.07.002
47. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62(4):e1-50. doi:10.1093/cid/civ933
48. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *J Med Microbiol*. 2000;49(9):827-830. doi:10.1099/0022-1317-49-9-827
49. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(2):133-164. doi:10.1086/649554
50. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg*. 2004;188(3):212-220. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.06.008
51. Heckler A, Reichert W, Reuß CJ, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(3):257-271. doi:10.1007/s00423-019-01752-7
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2018 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2023.
53. Pien BC, Sundaram P, Raouf N, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med*. 2010;123(9):819-828. doi:10.1016/j.amjmed.2010.03.021
54. Mora-Rillo M, Fernández-Romero N, Navarro-San Francisco C, et al. Impact of virulence genes on sepsis severity and survival in Escherichia coli bacteremia. *Virulence*. 2015;6(1):93-100. doi:10.4161/21505594.2014.991234
55. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):760-766. doi:10.1128/AAC.49.2.760-766.2005
56. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):273-279. doi:10.1086/512627
57. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):362-386. doi:10.1128/CMR.05022-11
58. Kimmig A, Hagel S, Weis S, Bahrs C, Löffler B, Pletz MW. Management of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Front Med*. 2020;7:616524. doi:10.3389/fmed.2020.616524
59. Correa-Martínez CL, Schuler F, Kampmeier S. Sex differences in vancomycin-resistant enterococci bloodstream infections—a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):36. doi:10.1186/s13293-021-00380-5

60. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, et al. Candida colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect.* 2009;72(1):9-16. doi:10.1016/j.jhin.2009.02.009
61. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence.* 2014;5(1):161-169. doi:10.4161/viru.26187
62. Marik PE, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2479-2485. doi:10.1097/CCM.0b013e318255d9bc
63. Bell T, O'Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(3):551-559. doi:10.1016/j.idc.2017.05.007
64. Aslam S. Ventricular Assist Device Infections. *Cardiol Clin.* 2018;36(4):507-517. doi:10.1016/j.ccl.2018.06.005
65. Seidelman J, Lewis SS. Neurosurgical Device-Related Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):861-876. doi:10.1016/j.idc.2018.06.006
66. Beam E, Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):843-859. doi:10.1016/j.idc.2018.06.005
67. Miller AT, Saadai P, Greenstein A, Divino CM. Postprocedural necrotizing fasciitis: a 10-year retrospective review. *Am Surg.* 2008;74(5):405-409.
68. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotising fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect.* 2010;75(4):249-257. doi:10.1016/j.jhin.2010.01.028
69. J R, S T, L C, Ag A, A T. Systemic infections associated with tattoos or permanent makeup: A systematic review. *Med Clin (Barc).* 2022;158(4). doi:10.1016/j.medcli.2021.01.014
70. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):325-344. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066
71. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
72. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;51(2):131-140. doi:10.1086/653675
73. Giovane RA, Lavender PD. Central Nervous System Infections. *Prim Care.* 2018;45(3):505-518. doi:10.1016/j.pop.2018.05.007
74. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
75. Elias ACGP, Matsuo T, Grion CMC, Cardoso LTQ, Verri PH. Incidence and risk factors for sepsis in surgical patients: a cohort study. *J Crit Care.* 2012;27(2):159-166. doi:10.1016/j.jcrc.2011.08.001
76. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10141):75-87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2
77. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318(12):727-732. doi:10.1056/NEJM198803243181202
78. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, et al. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(1):192-201, e1-3. doi:10.1097/CCM.0b013e31819263d8
79. Danaï PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(2):410-415. doi:10.1097/01.CCM.0000253405.17038.43
80. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(2):R72. doi:10.1186/cc12680

# Sepsis İmmünolojisi

Bölüm

4

49

BURÇİN HALAÇLI • SEVİL OSKAY HALAÇLI

Koroner dışı yoğun bakımlarda en sık mortalite nedeni olan sepsisin yıllar içinde tanı oranı artsa da son yirmi yılda muğlak ifadelerin kullanılması sepsis tanımında kafa karışıklıklarına yol açmaktadır. Bu amaçla 2016 yılında “Sepsis-3” tanımı getirilmiştir. Sepsis-3 tanımına göre sepsis, konağın enfeksiyona verdiği düzensiz yanıtla bağlı gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Enfeksiyon etkenine ve enfeksiyon ajanının bazı yapılarına karşı vücudun geliştirdiği kontrolsüz inflamatuvar yanıtın baskın olması, “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan durumun gelişmesine neden olur. Karmaşık süreçler sonrasında endotelial hasar gelişmesiyle doku perfüzyonu bozulur ve nihayetinde organ hasarı gelişir<sup>2</sup>. Organ yetmezliğinin gelişiminin önlenmesi ve gelişen organ yetmezliğinin olumsuz sonuçlarının giderilmesi, hastalığın sonlanımı açısından son derece önemlidir. O nedenle sepsis tanımında organ disfonksiyonu vurgusu yapılmıştır. Organ yetmezliğine giden süreçte temel patolojik mekanizma, mikrodolaşım yetersizliğidir. Enfeksiyon ajanına karşı gelişen innate bağışıklık hücrelerinden olan nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçü artar. Bu sırada kontrolsüz cevap ile birlikte glikokaliks disfonksiyonunun artması endotel-endotel etkilenmesine yol açar. Gelişen endotel disfonksiyonu ile doku faktörünün salınımı ve trombosit agregasyonu artar. Bu sürecin uzaması durumunda endotelial kaçak ve doku ödemi gelişir. Bunun sonucunda, mikrodolaşım akımı ve doku perfüzyonu bozulur sonrasında ise organ yetmezliği gelişir. Pro-inflamatuvar cevap kontrol altına alınmaya çalışılırken anti-inflamatuvar süreç baskın hale gelirse immün sistemin enfeksiyon ile başa çıkamayacağı “immün parali” olarak adlandırılan bir süreç başlar. İkincil enfeksiyonlarla sıklıkla karşılaşıldığından, hastaların büyük çoğunluğu bu süreçte kaybedilir<sup>3</sup>. Çok faktörlü etkileşimler sonrası gelişen bu süreçte hasta bazında oluşan immünobiyojik değişimlerin tanımlanması sepsis için olası potansiyel tedavi hedeflerinin geliştirilmesini sağlayacaktır<sup>4</sup>.

## Sepsiste Innate İmmünite

### Endotel Hücreleri

Sepsiste innate immünitede rol alan hücrelerin başında endotel gelir. Endotel hücreleri (EH) mikroorganizmalar için adeta bir dedektör gibi çalışır. Bakteriyel ajanın bir yapısı olan lipopolisakkarit (LPS) maruziyetine bağlı olarak EH aktive olur ve pro-inflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınmasını sağlayarak immün cevabın kuvvetlenmesine katkıda bulunur. Bu sayede immün hücreler enfeksiyon bölgesine yönlendirilir. Hatta EH, yüzeylerinde majör histokompatibilite kompleks (MHC) I ve II'nin ifade edilmesiyle antijen sunan hücre (APC) görevi de görebilir<sup>5</sup>. Sepsiste EH'de disfonksiyon sonucu, endotelyal bariyer bozulabilir. Bunun sonucunda organ disfonksiyonu ve ölümle ilişkisi gösterilen Anjiopoetin-2 gibi moleküllerin salınımı artarak kapiller kaçak ile vazomotor tonusun bozulması ve mikrovasküler trombüs gelişmesi gibi patofizyolojik süreçler ortaya çıkar. Ayrıca EH hasarı sonrası, anlamlı oranda von-willabrand faktör salınımı ile subendotelyal katmana adhezyon kolaylaşır. Ardından trombosit agregasyonu hızlanır ve trombüs gelişmesine yol açabilir<sup>6</sup>. Bu nedenle EH hasarı düzeyinin erken tespiti yaşanabilecek organ disfonksiyonu ve kötü sonlanımın tetkik ve takibi açısından önemlidir.

### Nötrofiller

Nötrofiller sepsiste mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında ilk aşamadan itibaren rol alan innate immünitenin bilinen en yaygın temel hücrelerindenidir. Nötrofiller APC fonksiyonu ile CD4 ve CD8 efektör T hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla innate ve adaptif immünite arasında bir bağlantı görevi görürler<sup>7</sup>. Enfeksiyon uyarımıyla kemik iliğinden immatür nötrofillerin kontrolsüz salınımı gerçekleşir. Normalde patojenle enfekte olmuş bir immün hücre aktif bir şekilde kendini öldürür. Böylelikle enfeksiyon ajanının çoğalması ve hücreleri öldürerek yayılmaya çalışması önlenmiş olur. Bu immünolojik süreçte "programlanmış hücre ölümü" olarak adlandırılan apoptoz temel rolü üstlenir<sup>8</sup>. Sepsiste innate immünitede gerçekleşen bozuklukların başında artan oranda salınan nötrofillerin apoptozunun gecikmesi gelir. Normal olarak saatler ve günler içerisinde görevi tamamlanmış nötrofiller apoptoza giderken, bunun gecikmesi ile inflamasyon beklenenden uzun sürer ve immün disfonksiyon gelişmesine katkıda bulunur. Hatta sepsis semptomları azalmasına rağmen bu fonksiyonel bozukluk devam edebilir. Buna bağlı olarak sepsise yol açan enfeksiyon ajanından bağımsız ikincil, hastane kaynaklı veya yoğun bakım enfeksiyonlarıyla daha yüksek oranda karşılaşılabilir<sup>9</sup>. Nötrofiller ayrıca hücre dışına anti-mikrobiyal moleküller salarak mikroorganizmaların yok edilmesinde de görev alırlar. Bu fonksiyon nötrofil ekstraselüler tuzaklama (NET), diğer bir deyişle NETozis olarak adlandırılır. Sepsiste yapılan çalışmalar ağır seyreden sepsiste NETozis oranının arttığını göstermiştir<sup>10</sup>. Bu patofizyoloji düşünüldüğünde azalmış nötrofil apoptozu ile disfonksiyona yol açan durum hastalık ağırlığının tespit ve takibinde önem arz ederken aynı zamanda potansiyel tedavi hedeflerinden biri olabilir.

## Monositler ve natural killer hücreler

Monositler de sepsiste en sık çalışılan hücrelerden birisidir. Monositler normalde günlerce fonksiyon görebilir. Ardından dokuya göç ederek APC fonksiyonu olan makrofaj ve dendritik hücrelere dönüşürler. Mononükleer hücrelerde azalmış human lökosit antijen D-related (HLA-DR) ekspresyonu ile sepsis mortalitesi arasında açık bir korelasyon vardır. Bu durum monositlerde LPS uyarımının azaldığı endotoksin toleransına yol açan bir çeşit anerji olarak tanımlanır ve uzamış enfeksiyon ile korelasyon gösterir. Bu anerjiye bağlı olarak ayrıca tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL)-1-6-12 gibi pro-inflamatuar bazı sitokinlerin salınımının azaldığı ve anti-inflamatuar sürecin arttığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. Diğer etkili role sahip hücrelerden biri sitotoksik role sahip natural killer (NK) hücrelerdir. NK hücreleri immün sistemi düzenleyen bir aracı gibi çalışır. Özellikle interferon-gama (INF-gama) salınımı ile bakteriyel büyümenin önlenmesinde oynadığı rol önem arz eder. Septik hastalarda NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunun bozulduğu ve buna bağlı olarak sitomegalovirüs gibi latent virüslerin reaktivasyonu olabileceği gösterilmiştir<sup>12</sup>.

## Sepsiste Adaptif İmmünite

### T Hücreleri

Adaptif immünite T ve B lenfositlerinden oluşur. İnate immünitinin uyarımıyla lenfositler aktive olarak rol almaya başlarlar. T lenfositlerin alt grubu olan T helper (Th) hücreler B hücre farklılaşmasında, sitotoksik T hücre aktivasyonunda ve monosit pozitif uyarımında görevlidirler. Antijen etkisi ile birlikte enfeksiyon alanında kemokin ve sitokinlerin uyarımı sonrası CD4 lenfositler Th1-2-3-9-17-22 veya T foliküler helper (Tfh) gibi fonksiyonel alt gruplara farklılaşır<sup>13</sup>. Regülatuar T lenfositler (Treg) fonksiyonel T lenfosit alt gruplarını baskılayan bir diğer CD4 T lenfosit alt grubunu oluşturur. Salgıladıkları IL-10, IL-35 ve transforming growth faktör (TGF)-Beta gibi anti-inflamatuar sitokinler ve hücre-hücre etkileşimi gibi mekanizmalarla inflamasyonu düzenleyerek dengeli immün yanıtın oluşturulmasına katkıda bulunurlar<sup>14</sup>. Sepsiste yaşanan en önemli olaylardan biri, nötrofillerde tanımlanan apoptoz azalmasının tersine CD4 lenfosit apoptozunun artmasıyla lenfositlerin sayılarının azalmasıdır ve bu durum uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bunun aksine Treg hücrelerinin apoptoza dirençli hale gelmesi, inflamasyonun baskılanması sonucu artan immünsüpresif durum nedeniyle uzamış enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir. Ayrıca immün uyarım için gerekli sitokinlerin salınımı ve gerekli uyarıcı sinyallerin fonksiyonları azalabilir. Bu durum "T hücre tükenmesi" (exhaustion) olarak adlandırılan ve lenfopeni ile seyreden bir klinik fenotipi tanımlar<sup>15</sup>. Bu hastalarda geç dönemde mantar enfeksiyonları gibi fırsatçı enfeksiyonlarla karşılaşıldığında yeterli anti-fungal tedaviye rağmen beklenen yanıt alınmaz<sup>16</sup>.

## B Hücreleri

B hücreleri çok çeşitli fonksiyonlara sahip bir hücre grubunu oluşturur. Klasik olarak B hücreleri antikor üretiminde ve uzun dönem antikor cevabından sorumlu plazma hücrelerinin oluşumunda rol alır. Septik şoktaki hastalarda B hücre sayısının azaldığı ve bu durumun mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>17</sup>. B hücre sayısının azalmasında T hücre desteğinin olmaması veya mitokondriyal disfonksiyon gelişmesi sonucunda apoptozun artması etkili olur. Bu durumda MHC II ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak, IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin salınımının arttığı bildirilmiştir. T lenfosit uyarımının yeterli olmaması sonucunda B hücrelerinin olgunlaşması bozulur ve B hücrelerinin fonksiyonel etkinliği azalır. Özellikle hafıza B hücre kaybının fazla olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak sepsisten kurtulan hastalarda uzun dönemde enfeksiyon açısından risk oluşur<sup>18</sup>. Ex-vivo çalışmalarda B hücreleri tarafından immunoglobulin M üretiminin özellikle yaşlı hastalarda azaldığı bildirilmiştir. Bu durum artmış gram negatif ve fungal enfeksiyonlar gibi ikincil enfeksiyonların gelişmesine yol açabilmektedir<sup>19</sup>. Sepsiste görevli immün hücreler ve bu hücrelerde gelişen değişiklikler **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1** Sepsiste görevli immün hücreler ve bu hücrelerde gelişen değişiklikler

	Hücreler	Değişiklikler
İnate immünite	Endotel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasar sonucu bariyer bozulması</li> <li>• Artmış kapiller kaçak</li> <li>• Vazomotor tonus bozulması</li> <li>• Doku faktörü salınımı artması</li> <li>• Mikrovasküler trombüs gelişmesi</li> </ul>
	Nötrofiller	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İmmatür nötrofil sayının artması</li> <li>• Kontrolsüz cevap</li> <li>• Apoptoz direnci</li> <li>• NET'in ortadan kaldırılmasının gecikmesi</li> </ul>
	Monositler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoptoz</li> <li>• HLA-DR ekspresyonu azalması</li> <li>• Bozulmuş antijen sunumu</li> <li>• Endotoksin toleransı gelişmesi</li> </ul>
	NK hücreler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitotoksik aktivitenin azalması</li> </ul>
Adaptif immünite	T hücreleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoptoz</li> <li>• Lenfopeni</li> </ul>
	Treg hücreleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoptoz direnci</li> <li>• İmmünsüpresyon</li> </ul>
	B hücreleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoptoz</li> <li>• Antikor spesifik antikor azalması</li> <li>• Hipogammaglobunemi</li> </ul>

NET: nötrofil ekstraselüler tuzaklama, HLA-DR: human lökosit antijen-D related, NK: natural killer, Treg: regülatuar T

## Sepsis Risk Grupları

Yenidoğanlar olgunlaşmamış immün sistemleri nedeniyle özellikle hücre içi patojenlere karşı duyarlı hale gelirler. Yenidoğanların innate immünitelerinin en temel özelliği Th2 yanıtlarının ön planda olması nedeniyle; IL-12, TNF, IFN-gama ve IL-1Beta gibi pro-inflamatuvar sitokin yanıtlarının azalmış olmasıdır. Buna karşın, monosit ve diğer APC'lerin özellikle Toll-like reseptör (TLR)-2 üzerinden IL-6, IL-10 ve IL-23 gibi sitokinlerin üretimi korunmuş hatta artmıştır<sup>20</sup>. Yenidoğanda monositler üzerindeki MHC-II ekspresyonu azdır ve antijen sunumunu olumsuz etkiler. Dendritik hücrelerden TNF ve Tip-I IFN'ların üretiminin azalması, CD80 ve CD86 ko-stimülatör moleküllerin bozulmuş upregülasyonu T hücre uyarımını bozar. Bu durum da patojenlerin ortadan kaldırmasını azaltır. Ayrıca yenidoğanlarda kompleman düzeyi, nötrofil sayısı, adhezyonu, migrasyonu ve kemotaksisi yetersiz olabilir<sup>21</sup>. Diğer bir duyarlı grup da gebelerdir. Gebelerin immün sistemi son derece karmaşıktır. Gebeliğin evrelerine göre değişkenlik gösterir. İlk trimesterde Th1 cevabı baskın olması nedeniyle IL-6, IL-8 ve TNF-alfa düzeyleri yüksektir. Bu süreç embriyo ve plasenta yerleşimi ve embriyo büyümesi için kritik role sahiptir. İkinci trimesterde ise daha çok Th2 cevabı baskın hale gelerek anti-inflamatuvar cevap ön plana çıkar. Doğum öncesinde ise yeniden Th1 cevabı artar<sup>22</sup>.

Yaşlılarda ise immünoşenesens olarak adlandırılan durumda, yaşın ilerlemesiyle giderek artan oranda fagosit fonksiyonlarında, antijen sunumunda, lenfosit ve selüler replikasyonlarda ve sitokin cevabında azalma meydana gelir<sup>23</sup>. Ayrıca inflamasyon sonrası arta kalan debrislerin ortadan kaldırılmasının yeterli düzeyde olmaması nedeniyle süregelen düşük seviyede uzamış inflamasyon T hücre tükenmesine (exhaustion) yol açar<sup>24</sup>. Diğer bir duyarlı grup da kanser, otoimmün hastalık veya transplantasyon nedeniyle kemoterapi ve immünmodulatuvar ajan kullanan ya da human immünyetmezlik virüsü (HIV) gibi bir enfeksiyon nedeniyle bağışıklığı baskılanmış hastalardır. Bu durumlar hastalarda kazanılmış bir immün yetmezlik oluşturur. Kazanılmış immün yetmezlikler başta viral ve mantar enfeksiyonları olmak üzere sepsis için predispozan bir faktör oluşturur<sup>25</sup>.

## Sepsis Etyolojisi

Louis Pasteur tarafından 'puerperal sepsis' etyolojisinde streptokokal enfeksiyonunun neden olduğunun tespit edilmesinden beri mikroorganizmaların virulan özelliklerinin sepsiste klinik olarak önemli olduğu anlaşılmaya başlanmıştır<sup>26</sup>. Son yirmi yılda influenza ve coronavirüs gibi pandemilere yol açan viral etmenlere bağlı gelişen sepsiste çok farklı patofizyolojik süreçlerin olabileceği anlaşılmıştır. Özellikle immünsüprese hastalarda mantar enfeksiyonunun sepsise yol açabileceği bilinmektedir.

## Bakteriyel Sepsis

Sepsis etyolojisinde en sık karşılaşılan etkenler bakteriyel mikroorganizmalardır. Son otuz yılda ülkeden ülkeye değişmekle birlikte en sık bakteriyel etken olarak gram negatif etkenlerin yerini gram pozitif mikroorganizmalar almaya başlamıştır. Gram pozitif mikroorganizmalarda bulunan; panton valentin, süperantijenik toksik şok sendrom, botulinum ve tetanoz toksinleri gibi eksotoksinler mortaliteye etki eden ek bir virülen faktör özelliği taşır. Gram negatif mikroorganizmaların hücre duvarları ise endotoksin olarak patogeneizde rol alırlar. Gram pozitif patojenler innate immü-nite fonksiyonu olarak nötrofil ve makrofajlarda hücre içinde öldürülürken, gram negatifler hücre dışı alanda antikor ve kompleman ile yok edilmeye çalışılır<sup>27</sup>. İnate immünitinin temel hücrelerinden olan mikrodolaşımda yer alan endotellerde bakteriyel etkenlerin çeşidine göre farklı yanıtlar olabilir. Buerka ve arkadaşlarının<sup>28</sup> yaptığı bir çalışmada lokal uygulanan *Escherichia coli* LPS'ne karşı gelişen lökosit-endotelyal etkileşiminin *Staphylococcus aureus* lipoteikoik asitine (LTA) göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Gram pozitif bir mikroorganizma olan *Streptococcus pneumoniae* ise eksotoksin üzerinden endotelyal hasara yol açabilir<sup>29</sup>.

Enfeksiyöz patojenin vücudumuz tarafından tanınmasında temel rolü innate immünitede görevli patern tanıma reseptörleri (PRRs) alır. PRR'nin en sık bilineni TLR'dür<sup>30</sup>. Gram negatif mikroorganizmaların yapısal moleküllerinden olan LPS, TLR-4 baskın sinyal üzerinden tanınırken, gram pozitif mikroorganizmaların yapısal moleküllerinden olan LTA TLR-2 baskın sinyal üzerinden tanınır<sup>31</sup>. Buna rağmen bu patojenlerin hücre duvarlarındaki bazı moleküller iki reseptörü de aynı anda etkileyebilir. Bakterilerin diğer komponentlerine göre farklı TLR'de uyarılabilir. Örneğin, bakteriyel flagellin TLR-5'i uyarırken, bakteriyel unmetile sitozin-guanin (CpG) dinükleotidleri ise TLR-9'u uyarır. TLR uyarımı sonrası intraselüler sinyal kaskatlarının etkisiyle transkripsiyon faktörleri olan nükleer faktör kapp B (NF-KB), aktivatör protein B-1 (AP-1) ve interferon response faktör-7 (IRF-7) uyarılır. Sonuçta TNF-alfa, IL-1 ve IFN'lar gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını sağlayan genler up-regüle edilmiş olur<sup>32</sup>. Gram negatif enfeksiyonlarda TNF-alfa plazma düzeyinin gram pozitif enfeksiyonlara göre daha fazla olduğu<sup>33</sup>, meningokoksekiye bağlı sepsis hastalarında IL-10 düzeyinin gram pozitif sepsise göre daha yüksek olduğu, IFN-gama düzeyinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>34</sup>.

## Viral Sepsis

Bakteriyel veya fungal enfeksiyon kanıtının bulunmadığı, sepsis kliniği ile seyreden hastalarda viral kültür, antijen ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler tespit yöntemleriyle, seroloji, histopatoloji ve immünhistokimya ile viral enfeksiyonun tespit edilmesi durumunda viral sepsisten bahsedilebilir<sup>35</sup>. Viral sepsiste sadece viral patojene karşı gelişen disregüle cevaba karşı sepsis gelişmez. Viral enfeksiyonun oluşturduğu doku veya hücresel hasara (örneğin influenzaya bağlı gelişen pulmoner epitelyal hasar gibi) ikincil de sepsis kliniği meydana gelebilir<sup>36</sup>. Virüs ile maruzi-



yet sonrası PRR'lar viral ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA)'ları olan patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMP) ve viral hasar sonucu ortaya çıkan konak DNA ve proteinleri olan hasar ilişkili moleküler paternleri (DAMP) tanırlar<sup>30</sup>. Viral double-stranded RNA TLR-3'a, Respiratuar sinsityal virüs (RSV) füzyon proteini TLR-4'e, viral single-stranded RNA TLR-7/8'e bağlanır<sup>32</sup>. Çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktive olmasıyla öncelikle Tip-I IFN'ların uyarılması sonucu artan pro-inflamatuar cevap ile virüslerin dağılımı ve çoğalması önlenmeye çalışılır<sup>37</sup>. Sonrasında virüs spesifik adaptif immünite olarak sitotoksik T lenfositlerinin ve antikorlarının gelişmesi meydana gelir<sup>38</sup>. Ardından pro-inflamatuar cevabın kontrol altına alınması ve doku tamiri için IL-10 ve IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinler salgılanır<sup>39</sup>.

## Coronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19)

Coronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ağır akut respiratuar sendrom-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin yol açtığı son yüzyılda en büyük pandemiye yol açan bir viral sepsis etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. SARS-CoV-2 anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ADE 2) üzerinden vücuda girer. ADE 2 myokardiyal, böbrek proksimal tübül, mesane üretelyal, testis ve akciğer hücrelerinde yüksek oranda ekspres olur<sup>40</sup>. Akciğer dokusunda ADE 2 genel olarak alveolar boşluktaki epitelyal hücrelerin apikal kesimlerinde yer alır. SARS-CoV-2 tip II pnömosit üzerinde ekspres olan ADE 2'ye spike proteini ile bağlanır ve pnömositlere girer<sup>41</sup>. Dipeptidil peptidaz 4 ve CD147 diğer giriş noktalarıdır. Bu giriş noktaları pnömositlerde bulunan innate immünite hücreleri olan makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunabilir<sup>42,43</sup>. Bu hücreler tarafından virüs fagosit edilir. Sonrasında NF-KB ve IRF üzerinden inflammatuar cevap aktive olur. Sepsis gelişen hastalarda IL-1 Beta, IL-2, IL-6 ve TNF-alfa aşırı ekspresyonu meydana gelir. Bu durum makrofaj aşırı reaksiyonuna bağlıdır. Bu ilk cevap sonrası uzamış bir bazal inflamasyon sürecine girilebilir. Bir çalışmada IL-6 ve IL-10 haricindeki diğer sitokinlerin 3-6 gün içinde pik seviyeye ulaştığı, IL-6'nın hastalık başlangıcından itibaren 16. günden sonra düşmeye başladığı, IL-10'nun ise 13. günde en düşük seviyeye ulaştığı gösterilmiştir<sup>44</sup>. Bununla birlikte TLR konusunda çok veri yoktur. Bazı uzmanlar SARS-CoV-2 ssRNA'larının TLR-3/7/8'na bağlanarak tip I IFN indüksiyonu ile inflammatuar sinyal noktalarının aşırı aktive olabileceğini düşünmektedirler<sup>45</sup>. Geç faz enfeksiyonda ise adaptif immünite ön plana çıkar. Kötü seyreden hastalarda lenfosit düzeyi düşük seyrederek ve kötü sonlanım açısından bağımsız bir risk faktörüdür<sup>46</sup>. COVID-19 enfeksiyonunda P53 aktivasyonu ve programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1)'nin upregüle edilmesinin lenfosit apoptozu gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir<sup>47,48</sup>.

## Mantar Sepsisi

Her ne kadar bakteriyel sepsis daha sık görülse de mantar sepsisinin mortalitesi daha yüksektir. Mantarlar primer olarak sepsise yol açabildiği gibi immün paralizasyonu

döneminde de bakteriyel sepsise eşlik edebilir. Bu durum yoğun bakım yatış süresini uzatır ve artmış mortalite ile birlikte dir<sup>49</sup>. Deri ve mukozal bariyerin mantar enfeksiyonu tarafından invazyonu ve ardından gelişen kandidemi kompleman sistemini aktive eder. Kompleman aktivasyonu sonrası opsonizasyonu sağlayan C3b ve anafatoksin görevi gören C3a ve C5a salınımı artar. Böylelikle immün hücre toplanması ve etki mekanizmaları düzenlenir<sup>50</sup>. Nötrofiller innate immünite cevabının temel uyarıcısı olarak mantarların tanınmasında ve ortadan kaldırmasında görevlidir. Özellikle IL-8 salınımı sonrası mantar enfeksiyon bölgesine periferik dolaşan nötrofillerin toplanması artar<sup>51</sup>. Kompleman reseptör 3 (CR3) nötrofiller üzerindeki en temel reseptördür. Bunun dışında Dectin-1 ve FcγamaRIII (CD16) reseptörleri de görev alır. Sonrasında nötrofil degranulasyonu gerçekleşir, reaktif oksijen molekülleri ile “oksidatif burst” gerçekleştirerek ve NETozis gerçekleşerek mantar enfeksiyonu kontrol altına alınmaya çalışılır<sup>52</sup>. Monosit, makrofajlar ve dentritik hücreler mantar duvarında bulunan beta-glukanı Dectin-1, Dectin-2, Makrofaj Mannoze Reseptör (MMR) ve TLR-2/4/7/9 reseptörleri üzerinden tanırlar. Ardından caspase associated recruitment domain 9 (CARD9) üzerinden NF-κB, mitogen-activated protein kinaz (MAPK), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) hücre içi sinyal uyarımı ile özellikle IL-6, TNF-α, INF-β sekresyonu sağlanır<sup>53</sup>. Bunun dışında NK hücrelerinin de mantar sepsisinde rolü vardır. Mantar enfeksiyonu ile karşılaşma sonrası NK hücresi NKp30 reseptörü üzerinden patojeni tanıır ve PI3K uyarımı aktive olup perforin salınımı ile sitotoksik etki gösterir<sup>54</sup>. Ayrıca NK hücresi mantar için fagositoz etkinliği de gösterebilir. NK hücresi tarafından granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IFN-γ salınımı sonrası diğer immün hücrelerin uyarılmasıyla antifungal etkiye katkı sağlanmış olur<sup>55</sup>.

## Sepsiste İmmün Sistem Değişiklikleri

Sepsis, immün homeostazda görevli efektör hücrelerin döngülerinde, üretimlerinde ve fonksiyonlarında bozulmalara yol açar. Son 20 yıldır pro-ve anti-inflamatuar yanıtın sepsis sonlanımı üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı konusu bir tartışma konusudur. 1992 ve 2003 yıllarında yapılan konsensus toplantılarında sepsis, enfeksiyon durumunda gelişen sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) olarak kabul edilmişti. Ateş ya da hipotermi, taşikardi, takipne, lökositoz ya da lökopeni durumlarından iki veya daha fazlasının görülmesi SIRS olarak tanımlanır<sup>56,57</sup>. Sepsisin ilk birkaç gününde gelişen SIRS'ın erken mortaliye yol açtığı, buna karşın gelişen kompensatuar anti-inflamatuar yanıt sendromu (CARS) ile immün süpresyonun geliştiği, ardından gelişen organ yetmezliği sonrası haftalar içinde mortaliteyle sonlanabileceği düşünülmekteydi. Buna rağmen yapılan transkriptom çalışmalarında pro-ve anti-inflamatuar cevabın aynı anda görülebileceği böylece, miks antagonist yanıt sendromu (MARS) olarak adlandırılan, bozulan innate immün yanıt ve basılan adaptif immün yanıtın sebep olduğu persistan organ yetmezliği nedeniyle tablonun ölüm ile sonlanabileceği gösterilmiştir<sup>58</sup>.

## Hiperinflamasyon: Sitokin fırtınası

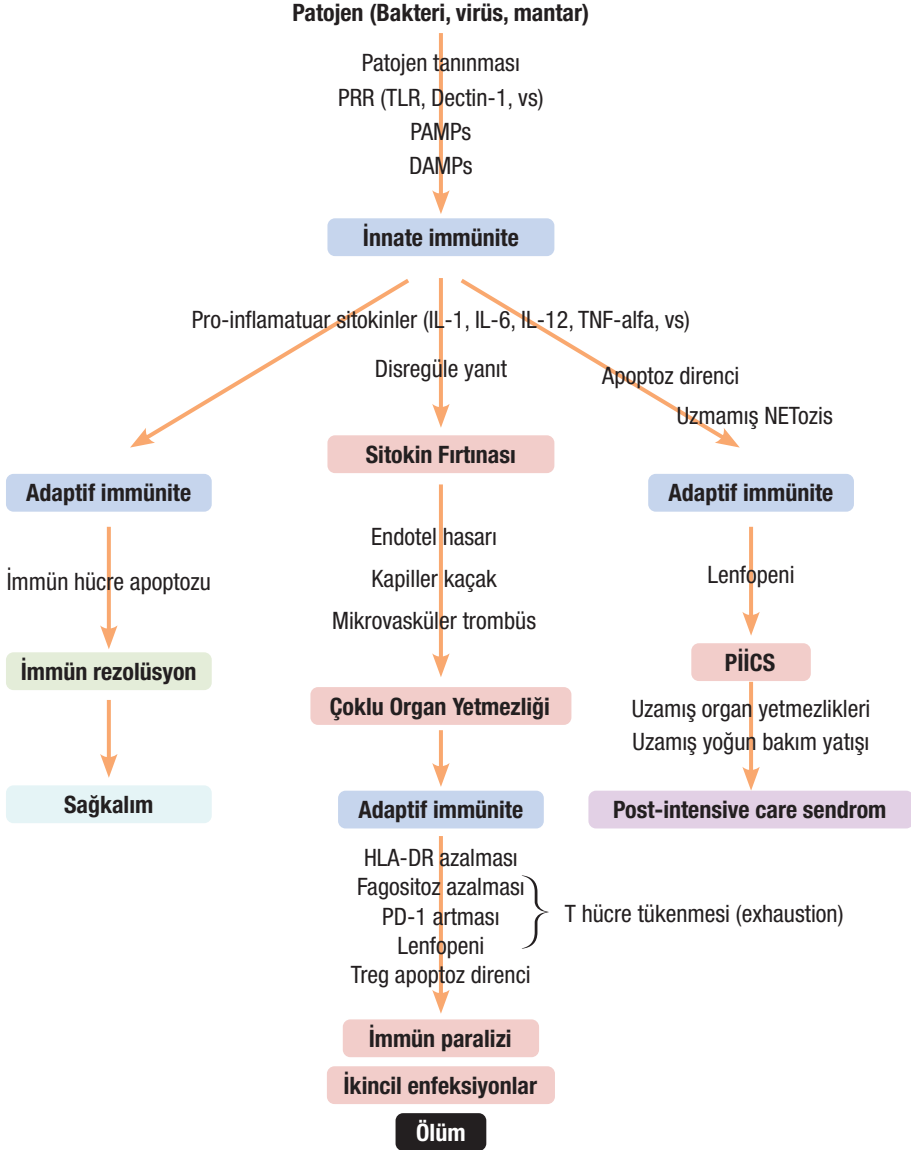
Enfeksiyon ajanı ile karşılaşma sonrası mikrobiyal komponentlerin ve onlara bağlı gelişen doku hasarlarının immün hücre yüzeyindeki PRR tarafından tanınması sonrası inflamatuvar cevap uyarılır. PRR'ler üzerinden PAMP ve DAMP gibi diğer isimleriyle “alarmin” olarak adlandırılan moleküllerin salınımının neden olduğu, persistan inflamatuvar cevap ile karakterize IL-1, IL-6, TNF ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınmasının ardından “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan durum ortaya çıkar<sup>32</sup>. Normalde birkaç gün süren bu süreç kontrol altına alınmadığı durumda kompleman aktivasyonu belirgin hale gelir, doku hasarı ve moleküler disregülasyon görülmesiyle çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Özellikle yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda bu sürecin kontrol altına alınamaması durumunda uzamış inflamasyon, immün hücre disfonksiyonu ve katabolik süreç gelişir, enfeksiyonların ortadan kaldırılması ve doku hasarlarının giderilmesi mümkün olmaz<sup>59</sup>.

Hiperinflamasyonun farklı dokularda farklı etkileri olabilir. Akciğerde oluşması dispne, akciğer ödemi ve akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) yol açabilirken<sup>60</sup>, dolaşımda artan hiperinflamasyon koagülasyon sistemini etkileyerek dissemine intravasküler koagülasyona (DİC) neden olabilir, mikrovasküler tromboz ya da belirgin kanama görülebilir. Kapiller kaçığa bağlı interstisyel ödem oluşabilir<sup>61</sup>. Kardiyovasküler etkilenmeye bağlı hipotansiyon, taşikardi görülebilir. Hiperinflamasyonun beyini etkilemesiyle baş ağrısı, bulantı, apati, somnolans veya deliriyum görülebilir. Hatta uzun dönemde bilişsel fonksiyonlarda görülen bozuklukların hiper inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir<sup>62</sup>. Bunun dışında akut böbrek hasarı gelişmesi nedeniyle oligüri, anüri, hipervolemi, ilaç metabolitleri ve toksin birikimi; karaciğer yetmezliğine bağlı sarılık, koagülasyon bozukluğu, toksin ve ilaç metabolitleri birikimi, metabolik bozukluklar ve paralitik ileus gelişmesine bağlı beslenme problemleri görülebilir<sup>63</sup>.

## İmmünparalizi

Hiperinflamatuvar fazın rezolüsyonu CARS ile başlar<sup>64</sup>. Bu süreçte etkili sitokinlerin başında lenfositlerden salınan anti-inflamatuvar etkili IL-10 gelir. Böylece TNF-alfa ve IL-1 sinyali nötralize edilir ve IL-6 ve IFN-gama salınımı baskılanır. Hücresele seviyede zarar görmüş dokuların ve fonksiyonu tamamlanmış immün hücrelerin ortadan kaldırılması otofaji ile olur. PAMP ve DAMP'ların lizozomal degradasyonla ortadan kaldırılması inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olur<sup>59</sup>. Fakat sepsiste bir yanda aşırı inflamasyon kontrol altına alınmaya çalışılırken diğer yandan immün baskılamının geliştiği “immün paralizi” olarak adlandırılan bir süreç başlar<sup>65</sup>. Buna bağlı tekrarlayan ikincil bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir. Bu süreçte hem doğal hem de adaptif immünitinin etkilendiği bilinmektedir. Sepsiste nötrofillerin kemotaksisi ve enfeksiyon bölgesinde yeniden düzenlenmesi bozulabilir ve enfeksiyonların ortadan kaldırılmasında görevli reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve sitokinler anlamlı düzeyde etkilenebilir<sup>66</sup>. Lenfositlerde, APC'de, dalak, timüs ve lenf nodları gibi lenfoid dokularda gelişen apoptoz sepsisteki immünsüpresyonun esas

göstergelerindedir. Apoptoz, programlı ölüm reseptörleri ve mitokondri temelli yollar üzerinden gerçekleşir<sup>67</sup>. Buna bağlı gelişen lenfopeni ayrıca viral reaktivasyon ve sepsisten sonraki bir yıllık süreçte gelişebilecek mortaliteye neden olur. Buna bağlı olarak ayrıca hastaneye yeniden başvuru, artmış antibiyotik kullanımı ve artmış maliyet ile karşılaşılabilir<sup>68</sup>. Sepsis immünobiolojisi **Şekil 4.1**'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1** Sepsis İmmünobiolojisi.

PRR: patern tanıma reseptörü, TLR: toll-like reseptör, PAMPs: patojen ilişkili moleküler paternler, DAMPs: hasar ilişkili moleküler paternler, TNF: tümör nekrozis faktör, NET: nötrofil ekstraselüler tuzaklama, PiİCS: persistan inflamasyon immünsüpresyon ve katabolizma sendromu, HLA-DR: human lökosit antijen-D related, PD-1: Programlanmış ölüm proteini-1, Treg: regülatuar T lenfosit

## Sepsis Fenotipleri

Sepsis tanımının yapılmaya başlandığı doksanlı yıllardan itibaren klinik sınıflamaların yapılmasında yaşanan zorluklar sonrasında PIRO olarak adlandırılan kavramsal bir çerçeve önerilmiştir. Buna göre P sepsise predispozan faktörleri tanımlar. İnate olarak genetik polimorfizmler ve innate bağışıklıktaki cevabı etkileyen, koagülasyon sistemindeki, kompleman sistemindeki, TLR ve hücre içi sinyal yollarındaki yetersizlikleri içerir. Kazanılmış olarak da yanık, travma ve kazanılmış immün yetmezlikler de olabilir. I enfeksiyon odağını ve enfeksiyon ajanının virulan özelliklerini tanımlar. R enfeksiyona verilen cevabı anlatır. Aşırı veya az cevap verilmesi, immünsüpresyon durumu ve cevabı etkileyen alkol kullanımı, yaş, beslenme durumu ve komorbiditelerin varlığı anlatılır. O ise organ yetmezliğini vurgular. Organ yetmezliği sayısı, ağırlığı, organ yetmezliği süreci, primer veya sekonder organ hasarları değerlendirilir<sup>69</sup>.

Sepsise vücudumuzun verdiği immün cevabın özellikleri daha ayrıntılı bilinmeye başlansa da halen tedavi konusunda eksiklikler vardır. Klinik ve biyolojik özelliklerin aynı anda değerlendirilmesiyle, farklı kombinasyonların kümelenmesiyle “fenotip” olarak adlandırılan sepsis alt tipleri olduğu düşünülmektedir. Seymour ve arkadaşlarının yaptığı 3 gözlemsel kohortu içeren retrospektif 63358 hastalık bir çalışmada; alfa, beta, gama ve delta olarak adlandırılan dört yeni sepsis fenotipi tanımlanmıştır<sup>70</sup>. Bu fenotiplerde farklı demografik özellikler, laboratuvar değerleri ve organ yetmezliği paternleri bulunurken, bu fenotiplerin biyobelirteçler ve mortalite ile korele oldukları tespit edilmiştir. Beşbine yakın hastadan oluşan 3 randomize çalışma ile yapılan projeksiyonda ise tedaviler sonucu sonuçları açısından fenotiplerdeki değişikliklerin duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu fenotiplerin hastane başvuru sırasında tespit edilebileceği ve bu sayede erken tedavi planlamasının yapılabileceği bulunmuştur. Delta fenotipi konak cevabı sonucu olarak gelişen biyobelirteçlerdeki anormal değerlerle, kardiyovasküler ve karaciğer yetmezliği ile güçlü korele bulunmuştur. Bu özellikler sepsise bağlı gelişen ARDS için tanımlanan hiperinflamatuvar fenotip ile benzerlik göstermektedir<sup>71</sup>. Delta fenotipi, daha önce periferik dolaşan immün hücrelerin transkriptomik analizleri ile belirlenen inflamopatik cluster, sepsis response signature-1 ve Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis (MARS)-2 endotipleri ile benzerlik göstermektedir. Alfa fenotipi ise daha az laboratuvar bozuklukları ve septik şok ile beraberken, artmış baskın adaptif immün ve B hücre gelişim yolları ile seyreden MARS-3 ve sepsis response signature-2 endotipleri ile benzerlik gösterir<sup>72-74</sup>. Bu veriler özellikle immünmodülatuar tedavi stratejileri için önem arz etmektedir.

## Sepsis ve Kronik Kritik Hastalık

Modern yoğun bakım uygulamaları sayesinde ve akut kritik hastalığın yol açtığı organ hasarlarının iyi yönetilmesiyle, hastaların hastane ve yoğun bakım mortaliteleri

giderek azalmaktadır. Bunun yanında yoğun bakım yatış süreleri giderek uzamakta ve kronik organ yetmezlikleri gelişmektedir. Bu durum hastane kaynaklı enfeksiyonların gelişimini beraberinde getirir. Özellikle travma, yanık ve pankreatit gibi SIRS'ın belirgin olduğu durumlarda tanımlanan kronik kritik hastalık (KKH) kavramı sepsis için de geçerlidir<sup>75</sup>. KKH yoğun bakım yatış süresinin 14 gün ve üzerinde olması ve beraberinde Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) skoru ile değerlendirilen persistan organ yetmezliği olarak tanımlanır<sup>76</sup>. Bir çalışmaya göre bu tanıma uyan sepsis hastalarının yaklaşık %40'ı KKH'a ilerleyebilir<sup>77</sup>. Başka bir çalışmada ise sepsis hastalarının %6'sı 14 gün içinde ölürken, %46'sı hızlı düzelmiş (6 aylık sağ kalım %98) ve %49'u KKH'a ilerlemiştir (6 aylık sağ kalım %63)<sup>76</sup>. Bununla birlikte hayatta kalabilen bu grup hastalar bakım evlerine ya da rehabilitasyon kliniklerine yatırılmak zorunda kalınabilir<sup>75</sup>. KKH olan sepsis hastalarında bir ayı aşkın sürede IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin arttığı, mutlak lenfosit sayısının ile HLA-DR ekspresyonunun düştüğü ve programlanmış ölüm proteini-ligand 1 (PD-L1) plazma konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir<sup>78</sup>.

## Persistan İnflamasyon İmmünsüpresyon ve Katabolizma Sendromu

KKH olarak izlenen sepsis hastalarının altta yatan patofizyolojisinde ilk olarak 2012'de tanımlanan persistan inflamasyon, immünsüpresyon ve katabolizma sendromu (PIICS) diye adlandırılan karmaşık bir immünolojik durum vardır<sup>79</sup>. İmmün homeostaz sağlanamadığı için, akut inflamasyon yerini kronik düşük ölçekli inflamasyona bırakır. Bu durumu kontrol altında almak için eş zamanlı immün basılcıma görülür. Bu uzun sürecin sonucunda ciddi oranda kas yıkımı gerçekleşir<sup>78</sup>. Persistan inflamasyon gelişiminde esas rolü alarmin olarak adlandırılan moleküller oynar. Alarminlerin başında nozokomial enfeksiyon veya latent viral enfeksiyonun reaktivasyonundan kaynaklanan eksojen PAMP'ler gelir<sup>80</sup>. İkinci alarmin kaynağı ise organ hasarı ve inflammatuar hücrelerden salınan endojen DAMP'lardır<sup>81</sup>. Nükleer DNA, high mobility group box 1 (HMGB1) protein ve S100 gibi DAMP'ların sepsisten kurtulan hastalarda belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiştir<sup>82</sup>. Persistan inflamasyon ve sepsise bağlı gelişen adrenerjik uyarım sonrası, myelopoez olarak adlandırılan, kemik iliği ve sekonder lenfoid organlardan hızlı ve anormal şekilde myeloid hücrelerin salınmasıyla karakterize bir yanıt oluşur. Bu kontrolsüz durum ek organ hasarlarının gelişmesine neden olabilir. Myelopoez gelişimi lenfopoez ve hematopoez azalması pahasına gerçekleşir, lenfopeni ve anemi gelişimine yol açar. Myelopoez ile salınan hücrelerin çoğunluğu immatür fenotiptedir<sup>82</sup>. Bunların başında myeloid kökenli süpresör hücreler (MDSCs) gelir. MDSCs'in dalak, lenf nodları, akciğer ve karaciğer gibi retiküloendotelyal dokuları, iskelet kası ve beyin gibi organları infiltre ettiği gösterilmiştir<sup>83</sup>. MDSCs, IL-10 üretimini arttırarak ve T hücre cevabını ve proliferasyonunu inhibe ederek immünsüpresyona yol açabilir. Buna karşın MDSCs'in organ parankim hasarını arttıran oksidasyon/peroksidasyon ürünlerini ve nitrik ok-

sit salınımını arttırıp inflamasyonu da arttırabileceği gösterilmiştir<sup>84</sup>. Sepsisin getirdiği katabolizma durumu en büyük protein kaynağı olan iskelet kasında meydana gelen artmış myofibril yıkımı ve protein sentezinin azalması ile gerçekleşir. Bu durumun altında yatan, kas dokusunda gelişen mitokondrial disfonksiyon ve myosit mitokondrisinden artmış şekilde salınan mitokondrial DAMPs gibi pro-inflamatuar yıkım ürünleridir. Bu anlamda kas dokusu inflamasyonun yönlendirilmesinde lokal etki dışında sistemik bir rol üstlenir. MDSCs gibi myeloid hücrelerin kas dokusunu infiltre etmesiyle kas hasarı ve yıkımı giderek artar<sup>82</sup>.

PIICS'in klinik tanı kriterleri; uzamış yoğun bakım yatışı (>14 ve üzeri gün), C-reaktif protein >150 microgram/dl ve mutlak lenfosit sayısının <800/mm<sup>3</sup> olması, bunun yanı sıra katabolizma için yatış sırasında kilonun %10'undan fazlasının kaybedilmesi veya vücut kitle indeksinin 18'den, kreatinin yükseklik indeksinin %80'den küçük ve albümin düzeyinin 3 g/dl, prealbumin düzeyinin 10 mg/dl ve retinol bağlayıcı protein seviyesinin 10 microgram/dl altında olması olarak kabul edilir<sup>79</sup>. Bu grup hastalarda taburculuğun ardından yoğun bakım sonrası sendrom olarak adlandırılan ve yaşam kalitesinin bozulmasıyla seyreden fiziksel, bilişsel ve psikolojik sorunların ortaya çıktığı bir durumla karşılaşılabilir<sup>85</sup>.

## Sepsis ve İmmünmodulasyon

Sepsise karşı vücudumuzun verdiği cevabın yönetilmesi konusu son yıllarda sıklıkla çalışılan tartışmalı alanlardan birisidir. Fazla miktarda olan inflamatuvar cevabın hedeflendiği tedavi stratejileri en fazla çalışılan seçenekler olmuştur. PAMP ve diğer pro-inflamatuar mediyatörlerin dolaşımdan azaltılması amacıyla kan purifikasyon teknikleri kullanılmıştır. Polimiksin B ile hemoperfüzyon yapılarak LPS ve endotoksinlerin uzaklaştırılması düşünülmüş, ekstrakorporeal sitokin emicilerle sitokinlerin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte kesin öneri yapılması için yeterli kanıt düzeyi mevcut değildir<sup>86,87</sup>. Sepsiste her hastanın aşırı inflamasyondan kaybedilmediğinin anlaşılmasıyla her hastaya immünsüpresif tedavilerin uygulanmasının mantıklı olmadığı görülmüştür. Yine de sepsis hastalarının immün durumlarının değerlendirilmesiyle sepsisin bir alt grubunun bundan fayda görebileceği anlaşılmıştır.

## İmmünsüpresif Tedaviler

İnflamasyonda görevli IL-1'in baskılanmasının hedeflendiği reseptör antagonisinin (anakinra) kullanıldığı çalışmalarda istenen sonuçlar elde edilememiştir<sup>88</sup>. Fakat sonradan yapılan post-hoc analiz çalışmalarında sepsis hastalarının yaklaşık %6'sını oluşturan makrofaj aktivasyonu sendromunda (MAS) anakinra kullanılmasının mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir<sup>89</sup>. Her ne kadar bu post-hoc analizler kesin bir öneri vermek için yeterli veriye sahip olmasa da hasta bazı değerlendirildiğinde immünsüpresif ajanların denenebileceği akla getirilmelidir. Bu alanda anti-TNF-alfa

ajanlar da denenmiştir. Farklı çalışmalarda olumlu sonuç alınamasa da sayısı 9000'i bulan bir hasta havuzunda yapılan bir meta-analizde 28 günlük mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir<sup>90</sup>.

## İmmünstimülan Tedaviler

Son 10 yılda sepsisteki immün paralizisi kavramının daha iyi anlaşılmasının ardından immünsüpresyonun geri döndürülmesi amacıyla "immünoterapi" başlığı altında bazı immün uyarıcı ajanlar denenmiştir. Bu amaçla hangi hastanın bu immün uyarıcı tedavilerden fayda görebileceğini öngörmek için bazı biyobelirteçlerin kullanılabilmesi düşünülmüştür. Monositlerdeki HLA-DR ekspresyonunun azalması, PD-L1 ekspresyonunun artması ve kandaki lökositlerin LPS gibi uyarımlar sonrası pro-inflamatuar sitokin cevap kapasitelerinin azalması durumlarında immün uyarıcı ajanların denenebileceği düşünülmektedir<sup>91</sup>.

## Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör

Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), 23 kilodaltonluk heterodimer bir sitokindir. İlk olarak kemik iliği prekürsör hücrelerden olgun myeloid hücre gelişimini uyarma fonksiyonu olduğu tanımlanmıştır. Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarda GM-CSF'in monositler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller üzerinde çok fonksiyonlu etkileri olduğu anlaşılmıştır. Bu etkiler hücrelerin ömürlerinde uzama, proliferasyon, farklılaşma ve aktivasyon olarak tanımlanabilir. Sağlıklı erişkinlerde düşük düzeyde bulunan GM-CSF'in, inflamasyon uyarımı ile kandaki düzeyi artmaya başlar. Ayrıca HLA-DR ekspresyonunu artırarak antijen sunumu yapan hücreleri uyardığında kazanılmış immünitenin güçlendirilmesine katkıda bulunur<sup>92</sup>. GM-CSF ilk olarak kemoterapiye bağlı gelişen myelosüpresyon için kullanılmıştır. Sepsis için ise çok sayıda hayvan modelinde yapılan çalışmalarda umut vadeden sonuçlar alınmasına rağmen klinik çalışmalarda sağ kalıma yönelik olumlu sonuçlar alınamamıştır. Sadece enfeksiyon tablosunun erken düzeldiği gösterilebilmiş ve yan etki ile karşılaşılmamıştır<sup>93</sup>. Sepsis hastalarında GM-CSF kullanılan çalışmalarda sonlanım açısından olumlu sonuçların alınamamasının en önemli nedeni sepsis sürecindeki immünolojik fazların dinamik olmasıdır. İmmünsüpresyon fazında başlanmayan tedavinin etkisi sınırlı olabilir. Ayrıca çalışmalarda çoğunlukla 14-28 günlük mortalite değerlendirilmiştir. Oysa ki sepsiste immünsüpresyon süreci kısa vadede çok uzun süreçte gerçekleşmektedir. Bu nedenle uygun zamanlamanın yakalanamamasının da çalışmaların sonucunu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir<sup>94</sup>.

## Sitokin Tedavisi

IFN-gama, IL-7 ve IL-15 gibi immün uyarıcı sitokinler bazı sepsis hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda denenmiştir. IFN-gama'nın temel kaynakları CD4 ve CD8+ T hücreler ve NK hücreleridir. IFN-gama, monositler üzerindeki HLA-DR ekspresyonu-



nu arttıran temel bir sitokindir. IFN-gama üretiminin bozuk olduğu çocuklarda nötrofil mobilitesinin ve NK hücre aktivitesinin bozuk olduğu ve enfeksiyonlara yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Gerek hayvan deneyleri gerekse klinik çalışmalarda sepsiste IFN-gama üretiminin azalabileceği bilinmektedir. IFN-gama tedavisi ile fagositoz kapasitesi, fagositlerin öldürme aktivitesi ve monositlerdeki HLA-DR ekspresyonu ile TNF-alfa üretiminin arttırılabileceği ayrıca IL-10 salınımının azaltılabileceği gösterilmiştir<sup>95</sup>. Küçük vaka serilerinde, immünsüpresyonla seyreden ve özellikle fırsatçı enfeksiyon gelişen, bunun yanı sıra standart tedaviye yanıt alınamayan sepsis hastalarında umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ile diğer immünstimülan tedavilerin birlikte kullanılmasının en akılcı yol olduğu düşünülmektedir. Bu anlamda en sık çalışılan immünstimülan ajanlar IL-7 ve IL-15'dir. Bu sitokinler T hücre hafızası ve homeostazında etkili sitokinlerdir.

IL-7, 25 kilodaltonluk bir sitokin olup, esas olarak timus, periferik lenfoid hücreler, deri, barsak ve karaciğer gibi çok sayıda organın stromal hücrelerinden salgınır. IL-7, T hücre proliferasyonunu uyarır, ayrıca Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırarak lenfosit apoptozunu azaltır. Ayrıca T hücrelerinden IFN-gama salınımını yeniden düzenler ve CD28 ekspresyonunu arttırarak T hücre reseptör çeşitliliği artmasına katkıda bulunur. Böylelikle çok çeşitli enfeksiyon ajanlarına karşı etkinlik arttırılabilir<sup>96</sup>. Francois ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize plasebo kontrollü faz 2 çalışmasında septik şok ve ciddi lenfopeni ile izlenen 27 hastada rekombinant IL-7 uygulanmasının, mutlak lenfosit, CD4 ve CD8 sayılarını 3-4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu etkinin ilaç tedavisinden sonraki 1 yıla kadar sürdüğü bildirilmiştir<sup>97</sup>. IL-7 ile ilgili faz 3 çalışmalar beklenmektedir.

IL-15 ise 14-15 kilodaltonluk bir glikoproteindir ve ağırlıkla dendritik hücreler, makrofajlar, monositler, endotel hücreleri, stromal hücreler ve renal epitel hücrelerinden salgınır. IL-15, NK hücrelerinin gelişimi ve sağ kalımı için esansiyel bir sitokindir. Ayrıca özellikle hafıza CD8 T lenfositler ile dendritik hücrelerin artışına ve B lenfositlerden immünglobulin sentezlenmesine neden olur. İlk olarak kanser hastalarında yapılan klinik çalışmalarda PD-1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>98</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi veya çekal ligasyon ile yapılan sepsis hayvan modellerinde IFN-gama salınımının da arttığı saptanmıştır<sup>99</sup>. Fakat IL-15'in hipotansiyon, trombositopeni ve karaciğer hasarı yapabileceği de gösterilmiştir. Bu nedenle bu tarz yan etkilere yol açabilmesi IL-15'in sepsiste klinik kullanımını zorlaştırabilir. Sepsis için özellikle toksik profil ve diğer immün-stimülan tedavilerle kombinasyonların değerlendirileceği ileri çalışmalara halen ihtiyaç vardır<sup>100</sup>.

## İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Hayvan deneyleri ve gözlemsel vaka çalışmaları, sepsis ilişkili immünsüpresyon olan hastalarda, PD-1 ilişkili moleküllerin ayrıca B ve T lenfosit attenuatör (BTLA), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4) gibi yardımcı inhibitör moleküller, T hücre membran protein-3 (TIM-3), lökosit aktive edici molekül-3 (LAG-3) gibi immün

kontrol noktası (checkpoint) (IC) inhibitörlerinin salınımının arttığını, buna paralel immün disfonksiyon ve olumsuz sonlanımla ilişkili olduğunu göstermektedir. PD1 reseptör sistemi immün cevapları negatif yönde kontrol ederek immünregülatuar yolağı teşkil eder. Bu sistem PD1 ve 2, ligandları olan PD-L1 ve PD-L2'dan oluşur<sup>101</sup>.

Sepsis ile izlenen hastalarda yapılan bir çalışmada 1. günden 21. güne kadar geçen zamanda T ve NK hücrelerinde ve monositlerde PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun arttığı ve eş zamanlı T ve NK hücrelerin fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir<sup>102</sup>. IC inhibitörleri bu sinyal noktalarını hedefleyen antikorlardır. Son yıllarda metastatik melanom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve metastatik renal hücreli karsinom gibi kanserler için kullanılan PD1 ve onun ligandı PDL-1 gibi IC inhibitörlerine karşı geliştirilmiş antikorlar, T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkileri nedeniyle sepsiste de faz çalışmalarında denenmektedir<sup>91</sup>. Richard S. Hotchkiss ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli Faz1b randomize plasebo kontrollü çalışmada anti-PD-L1 tedavisi hipotansiyon, akut solunum yetmezliği ve/veya akut böbrek hasarı ve mutlak lenfosit sayısı  $\leq 1100$  hücre/mikrolitre olan sepsis hastalarında ilk kez denenmiştir. Bu çalışmada kullanılan IC inhibisyonuna bağlı aşırı sitokin salınımı gelişmemiş, sitokin fırtınası meydana gelmemiş ve ilacın kullanımının tolere edilebileceği gösterilmiştir. Hatta yüksek doz kullanıldığında 28 günden uzun sürede immün hücrelerdeki reseptör oranının korunduğu ve HLA-DR ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir<sup>103</sup>. Aynı grup tarafından, anti-PD-1 antikorunu olan Nivolumab ile randomize, çok merkezli, çift kör, paralel grup Faz1b çalışmasında ilacın güvenliğini, tolere edilebilirliğini, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini sepsis tanısı almasından 24 saat geçmiş, bir ve daha fazla organ yetmezliği olan ve mutlak lenfosit sayısı  $\leq 1100$  hücre/mikrolitre olan hastalarda çalışılmıştır. Beklenmeyen bir yan etki görülmemiş ve sitokin fırtınası ile karşılaşılmamıştır. Yine bu çalışmada 28 günden uzun sürede immün reseptör korunmasının %90'dan fazla sağlandığı bulunmuştur<sup>104</sup>.

## Sonuç

Enfeksiyona karşı konağın gösterdiği disregüle cevap sonucu gelişen organ yetmezliği olarak tanımlanan sepsisin tanımının değişmesinde, sepsis patofizyolojisini etkileyen immünolojinin giderek daha iyi anlaşılması önemli rol oynamıştır. Enfeksiyon etkenlerine göre sepsis sürecinde etkili immünolojik yollar değişebilir. Ayrıca bu süreçte her hastada aynı immünolojik değişiklikler izlenmez. Sepsis immünolojisinde meydana gelen değişikliklerin anlaşılmasıyla bu grup hastalarda farklı dönemlerin ve fenotiplerin olabileceği anlaşılmıştır. Ayrıca potansiyel terapötik konseptler zaman içinde değişmiştir. Son dönemde immünstimülan tedaviler giderek artan oranda denenmeye başlanmış ve umut vadeden sonuçlar alınmaktadır.

## Kaynaklar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-10.

2. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2255-73.
3. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin.* 2018; 34 (1): 63-80.
4. Halaçlı B. Sepsis immünolojisi. Ortaç Ersoy NE, editör. Sepsis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.10-4.
5. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016; 45: 259-70.
6. Colbert JF, Schmidt EP. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med.* 2016; 37: 263-75
7. Nathan C. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 173-82
8. Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (5): 333-340.
9. Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S, et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J Immunol.* 2011; 186: 195-202.
10. Czaikoski PG, Mota JM, Nascimento DC, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Organ Damage during Experimental and Clinical Sepsis. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148142.
11. Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1859-66.
12. Giamarellos-Bourboulis EJ. Natural killer cells in sepsis: Detrimental role for final outcome. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1579-80.
13. Gutcher I, Becher B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1119-27
14. Kessel A, Bamberger E, Masalha M, Toubi E. The role of T regulatory cells in human sepsis. *J Autoimmun.* 2009; 32 (3-4): 211-215.
15. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 486-499.
16. Wu HP, Chung K, Lin CY, et al. Associations of T helper 1, 2, 17 and regulatory T lymphocytes with mortality in severe sepsis. *Inflamm Res.* 2013; 62: 751-63
17. Monserrat J, de Pablo R, Diaz-Martín D, et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock. *Crit Care.* 2013; 17 (3): R105.
18. Sjaastad FV, Condotta SA, Kotov JA, et al. Polymicrobial Sepsis Chronic Immunoparalysis Is Defined by Diminished Ag-Specific T Cell-Dependent B Cell Responses. *Front Immunol.* 2018; 31; 9: 2532.
19. Rauch PJ, Chudnovskiy A, Robbins CS, et al. Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science.* 2012; 3; 335 (6068): 597-601.
20. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 379-90.
21. Maródi L. Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun.* 2006; 74:1999-2006.
22. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* (2011) 1221:80-7.
23. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012; 24: 331-41.
24. Inoue S, Suzuki K, Komori Y, et al. Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly. *Crit Care.* 2014; 18: R130.
25. Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient. *Curr Infect Dis Rep.* 2015; 17:487.
26. Pasteur L. Septicemie puerperale. *Bulletin de l'Academie de Medecine.* 1879; 8: 271-274
27. Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999, 27:1608-1616.
28. Buerke M. et al. Staphylococcus aureus alpha toxin mediates polymorphonuclear leukocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. *Shock.* 2002; 17, 30-35.
29. Coureuil M. et al. Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. *Science.* 2009; 325: 83-87.
30. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010; 140: 805-20.
31. Sabroe I, Prince LR, Jones EC, et al. Selective roles for Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 in the regulation of neutrophil activation and life span. *J Immunol.* 2003; 170: 5268-5275.

32. Gao H, Evans TW, Finney SJ. Bench-to-bedside review: sepsis, severe sepsis and septic shock-does the nature of the infecting organism matter?. *Crit Care*. 2008;12 (3): 213.
33. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*. 1993;21(3):318-327.
34. Bjerre A, Brusletto B, Hoiby EA, et al. Plasma interferon-gamma and interleukin-10 concentrations in systemic meningococcal disease compared with severe systemic Gram-positive septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:433-438.
35. Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2013; 6:94.
36. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol*. 2018; 9: 2147.
37. Katze MG, He Y, Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2: 675-87.
38. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004; 5: 987-95.
39. Marchant A, Devière J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet*. 1994; 343: 707-8.
40. Stasi A, Castellano G, Ranieri E, et al. SARS-CoV-2 and Viral Sepsis: Immune Dysfunction and Implications in Kidney Failure. *J Clin Med*. 2020; 9(12): 4057.
41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271-80 e8.
42. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 601-4.
43. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020.
44. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763.
45. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020.
46. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis*. 2020.
47. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 761-70.
48. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26: 453-5.
49. Duggan S, Leonhardt I, Hünig K, Kurzai O. Host response to *Candida albicans* bloodstream infection and sepsis. *Virulence*. 2015; 6 (4): 316-326.
50. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 34-46.
51. Wozniok I, Hornbach A, Schmitt C, et al. Induction of ERK-kinase signalling triggers morphotype-specific killing of *Candida albicans* filaments by human neutrophils. *Cell Microbiol*. 2008; 10: 807-20.
52. van Bruggen R, Drewniak A, Jansen M, et al. Complement receptor 3, not Dectin-1, is the major receptor on human neutrophils for beta-glucan-bearing particles. *Mol Immunol*. 2009; 47: 575-81.
53. Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6: 67-78.
54. Marr KJ, Jones GJ, Zheng C, et al. *Cryptococcus neoformans* directly stimulates perforin production and rearms NK cells for enhanced anticytotoxic activity. *Infect Immun*. 2009; 77: 2436-46.
55. Quintin J, Voigt J, van der Voort R, et al. Differential role of NK cells against *Candida albicans* infection in immunocompetent or immunocompromised mice. *Eur J Immunol*. 2014; 44 (8): 2405-14.
56. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guide- lines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101: 1644-1655.
57. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530-538.

58. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (12): e422-e436.
59. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 776-87.
60. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526-33.
61. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010; 38 (2 Suppl): S26-34.
62. Peters van Ton AM, Pickkers P, Abdo W. Systemic Inflammation and cerebral dysfunction. In: Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Brussels: Springer. 2018; p. 487-501.
63. Peters van Ton AM, Kox M, Abdo WF, Pickkers P. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Front Immunol*. 2018; 9: 1926.
64. Gilroy DW, Vallance P. Resolution for sepsis? *Circulation*. 2005; 111: 2-4.
65. Bruse N, Leijte GP, Pickkers P, Kox M. New frontiers in precision medicine for sepsis-induced immunoparalysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (3): 251-263.
66. Grailer JJ, Kalbitz M, Zetoune FS, Ward PA. Persistent neutrophil dysfunction and suppression of acute lung injury in mice following cecal ligation and puncture sepsis. *J Innate Immun*. 2014; 6: 695-705.
67. Chang KC, Unsinger J, Davis CG, et al. Multiple triggers of cell death in sepsis: death receptor and mitochondrial-mediated apoptosis. *FASEB J*. 2007; 21 (3): 708-19.
68. Benjamim CF, Lundy SK, Lukacs NW, et al. Reversal of long-term sepsis-induced immunosuppression by dendritic cells. *Blood*. 2005; 105: 3588-95.
69. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (3 Suppl): S55-S60.
70. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019; 321 (20): 2003-2017.
71. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (8): 611-620.
72. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (10): 816-826.
73. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med*. 2018; 46 (6): 915-925.
74. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 259-271.
75. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Med*. 2017; 45 (2): 253-262.
76. Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84 (2): 342-349.
77. Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, et al. Evidence for Persistent Immune Suppression in Patients Who Develop Chronic Critical Illness After Sepsis. *Shock*. 2018; 49 (3): 249-258.
78. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, et al; Sepsis and Critical Illness Research Center Investigators. Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Front Immunol*. 2018; 9: 595.
79. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72 (6): 1491-501.
80. Stortz JA, Raymond SL, Mira JC, et al. Murine Models of Sepsis and Trauma: Can We Bridge the Gap? *ILAR J*. 2017; 58 (1): 90-105.
81. Kang JW, Kim SJ, Cho HI, Lee SM. DAMPs activating innate immune responses in sepsis. *Ageing Res Rev*. 2015; 24 (Pt A): 54-65.
82. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol*. 2018; 9: 1511.
83. Brudecki L, Ferguson DA, McCall CE, El Gazzar M. Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response. *Infect Immun*. 2012; 80 (6): 2026-34.

84. Zhou J, Nefedova Y, Lei A, Gabrilovich D. Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells. *Semin Immunol.* 2017; 35: 19–28.
85. Halacli B, Topeli A. Implementation of post-intensive care outpatient clinic (I-POINT) for critically-ill COVID-19 survivors [published online ahead of print, 2021 Aug 2]. *Turk J Med Sci.* 2021;10.3906/sag-2106-306.
86. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 975-84.
87. Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoabsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif.* 2018; 46 (4): 337-49.
88. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. the Interleukin-1 receptor antagonist sepsis investigator group. *Crit Care Med.* 1997; 25: 1115–24.
89. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med.* 2016; 44: 275–81.
90. Lv S, Han M, Yi R, et al. Anti-TNF-alpha therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Inter J Clin Pract.* 2014; 68: 520–8.
91. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (12): 862-74.
92. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, et al. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (50): e2044.
93. Bo L, Wang F, Zhu J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011; 15: R58.
94. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med.* 2014; 20 (4): 195-203.
95. Nalos M, Santner-Nanan B, Parnell G, et al. Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (1): 110-2.
96. Venet F, Foray AP, Villars-Méchin A, et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J Immunol.* 2012; 189 (10): 5073-81.
97. Francois B, Jeannot R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight.* 2018; 3 (5): e98960.
98. Conlon KC, Lugli E, Welles HC, et al. Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (1): 74-82.
99. Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J Immunol.* 2010; 184 (3): 1401-9.
100. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res.* 2016; 111: 688-702.
101. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14 (2): 121-137.
102. Patera AC, Drewry AM, Chang K, et al. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *J Leukoc Biol.* 2016; 100 (6): 1239-1254.
103. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Antiprogrammed Cell Death-Ligand 1 Antibody (BMS-936559). *Crit Care Med.* 2019; 47 (5): 632-642.
104. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (10): 1360-1371.

# Sepsis ve Endotel

ALPER B. İSKİT

Sepsis ve beraberinde gelişebilecek septik şok, yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. Bu klinik tabloyu oluşturan patojenlerin doğası ve bu patojenlere karşı lökositlerin yanıtları hakkında birçok şey bilinmekle birlikte, özellikle konağın bu patolojilerdeki rolü günümüzde araştırma konusudur. Endotel, konağın infektif patojenlere yanıtında birçok işleve sahiptir. Virchow'un endoteli "vücutta daha basitine rastlanmayacak bir membran" olarak tanımlamasından bu yana, endotelin işlevleri hakkındaki bilgilerimizin artışı bu basit tanımı tamamen değiştirmiş ve anlamsızlaştırmıştır. Endotel, yüzeyinde proteinler eksprese ederek ve vazoaktif mediatörler salıvererek damar tonusunu ve geçirgenliğini denetle, koagülasyonu ve trombüs oluşumunu düzenler. Ayrıca lökositlerin damar duvarına adezyonunu ve inflamasyon alanına göçünü sağlar. Bu sayılan süreçler, inflamasyonun temel basamaklarını oluşturur. Tüm bu nedenlerle endotel, sepsis ve septik şokta asıl patolojiden sorumlu olduğu düşünülen inflamasyonda anahtar rol oynar. Endotele ait fizyolojik ve patolojik (inflamatuvar) davranışların bilinmesi, sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve tedavide yeni yaklaşımlar doğuracaktır.

## İnflamasyonda Damar Endotelinin Rolü

İnflamasyon, inflamatuvar bir stimulusa cevap olarak elde edilen dinamik olaylar zinciridir. İnflamasyon alanında vazodilatasyonu takiben; kan akımı değişiklikleri, damar geçirgenliği artışı, ödem sıvısı oluşumu ve lokal lökosit birikimi gözlenir. Bu birbirini takip eden olayların gelişiminden çeşitli mediatörler sorumludur. İnflamasyonda mediatör çağı 1927 yılında Thomas Lewis'in, histaminin klasik olarak "üçlü cevap" olarak bilinen etkisini tanımlamasıyla başlamıştır. Lewis, dokunun künt travmaya maruz kalmasıyla açığa çıkan histaminin, doğrudan doğruya lokal kan damarlarına etki ederek travma bölgesinde saniyeler içerisinde kızarıklık, 15-30 saniye içinde travmanın birkaç santimetre çevresine yayılan kırmızılık ve 2-3 dakika içinde vasküler geçirgenlik artışına bağlı olarak oluşan lokal ödem geliştiğini tanımlamıştır.

Histamin inflamasyonda rol oynadığı gösterilen ilk mediatörlerden biri olmasına karşın, bu olayda çok sayıda mediatörün katkısının olduğu daha sonra gösterilmiştir. Bradikinin, P maddesi, 5-hidroksitriptamin, prostaglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF), kompleman sistemi ürünleri, trombin ve nitrik oksit bunlardan başlıcalarıdır. Günümüzde ciddi araştırma konusu olan endotel ilişkili nitrik oksitin inflamasyonun birçok aşamasında rol oynadığı bilinmektedir. Farklı ajanların uyarısı ile monositler, mast hücreleri, makrofajlar, Kupffer hücreleri ve nötrofiller nitrik oksit sentezleme yeteneklerine sahiptirler. Nitrik oksit vazodilatasyon, vasküler permeabilitedeki değişim ve ekstravazasyon, lökosit migrasyonu (aktivasyonu) gibi inflamasyonla beraber giden olaylarda önemli rol oynar<sup>1,2</sup>.

Aslında inflamasyon başlangıçta zarar verici etkeni ve haraplanmış dokuyu sınırlı bir alanda tutmak yoluyla, organizmayı korumaya yönelik işleyen bir süreçtir. Genellikle konağın yararına işleyen bu durum, uzun süren ya da şiddetli enfeksiyonlarda endotel, monosit ve makrofaj kaynaklı sitokinler ve mediyatörler aracılığıyla organizma zararına yaygın bir inflamatuvar cevap oluşturabilir. Bu yaygın inflamasyon, "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS) olarak adlandırılır ve sadece enfeksiyonlar değil; travma, yanık, ilaç reaksiyonları, pankreatit, otoimmün hastalıklar da bu klinik tabloya neden olabilir. Bu durum devam etmesi halinde çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olur. Bu süreçte endotel nötrofile ve patojene bağlı hasarın hedefi ve aynı zamanda efektör organıdır<sup>3,4</sup>.

## Inflamasyonun Hedefi Olarak Endotel

Birçok viral, protozoal, paraziter, bakterial enfeksiyonlar ve infektif patojenlerin ürünleri doğrudan ya da dolaylı olarak endotel hücrelerinde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere neden olurlar<sup>5</sup>. Virüsler, endotel hücrelerini doğrudan etkiledikçe veya onlarla etkileşime girerek sitokin üretimini artırır ve değiştirirler<sup>6</sup>. Örneğin, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirus (CMV), endotel hücrelerini etkiledikçe interlökin-6 (IL-6) üretimini artırır. *Rickettsia rickettsii* ve *Rickettsia conorii*, yaygın vasküler inflamasyonla karakterize lekeli ateş hastalığına neden olurlar. Bu mikroorganizmalar endotel hücrelerine girerek çoğalır, hücre geçirgenliğini etkiler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olurlar<sup>7</sup>. Özellikle, *R. conorii* endotel hücrelerinde IL-1 üretimini artırır ve IL-1'in endotelde artması IL-8 ve IL-6'nın sentezinde artışa yol açar. Parazitik enfeksiyonlardan *Plasmodium falciparum*'un ölümcül bir komplikasyonu olan vasküler tutulumla artmış tümör nekrosis faktörü (TNF) düzeyleri, endotel hücrelerinde yapışkanlık değişimine ve serebral damarlarda eritrosit tutulumuna neden olmaktadır<sup>8</sup>.

Gram (+) ve Gram (-) bakteriler ve bunların ürünleri, endotel hücreleriyle etkileşirler ve sitokin üretimini artırır. Bu etkileşim sepsisin bazı yerel ve sistemik etkilerinden sorumludur. *Staphylococcus aureus*, endotel hücreleri tarafından hücre içine alınarak IL-1 ve IL-6 üretimine neden olur. Endotoksin, Gram (-) bakterilerin



hücre duvarından elde edilen, büyük miktarda lipopolisakkarit (LPS) ve değişen miktarda hücre duvarı parçaları içeren bakteri ürünüdür. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, kısa süreli endotoksin maruziyetinin endotelde elektron mikroskopuyla gösterilebilir morfolojik lezyon oluşturmaksızın, endotele bağlı damar gevşetici yanıtları 48 saat boyunca bozduğu ve bu yanıtların tamamen düzelmesinin 7 gün aldığı gösterilmiştir. Bu durum, endotele ait işlevsel bir bozukluğu gösterir ve “endotelial donakalma (stunning)” olarak adlandırılır<sup>5</sup>. Bakteriyel endotoksin Gram (-) sepsisin temel sorumlusudur. Sepsisteki hipotansiyon, miyokardiyal depresyon, koagülasyon bozuklukları temel olarak endotel hücrelerinin LPS ile aktivasyonundan ya da LPS'nin artırdığı IL-1 ve TNF gibi sitokinler aracılığıyla olmaktadır. LPS bu etkilerini LPS bağlayıcı protein ile birleşerek, reseptörü olan CD14 üzerinden gösterir. Her ne kadar LPS endotel hücrelerini doğrudan etkilese de gerçekte endotel aktivasyonu, LPS'nin aktive ettiği mononükleer fagositlerce üretilen sitokinlere bağlıdır. Öte yandan, bakteri toksinleri birçok diğer endotel patolojilerine yol açarlar.

## Endotel Hasarında Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü

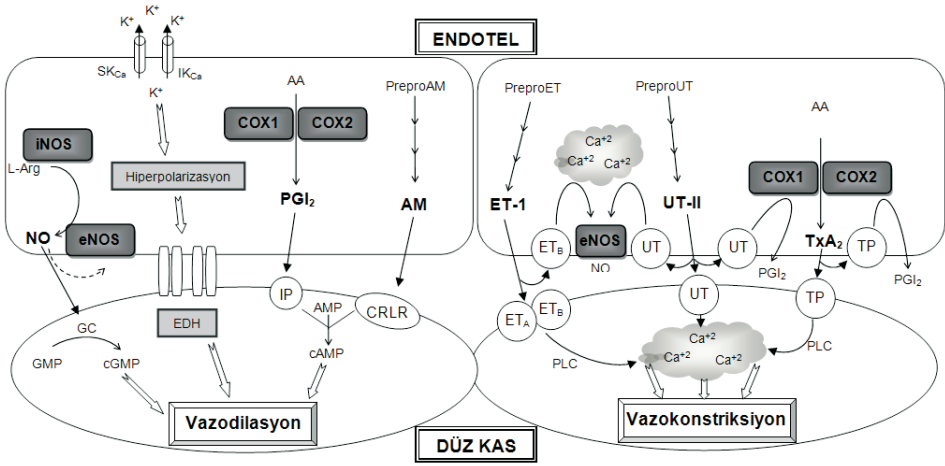
Endotel hücreleri normal şartlarda serbest oksijen radikallerini; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redoks döngüsüyle inaktif hale getirirler. İnflamatuvar süreçte olduğu gibi, endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin arttığı durumlarda bu sistem bozulur ve endotel hücreleri zarar görür. Serbest oksijen radikalleri peroksidasyon yoluyla siklooksijenaz I ve II (COX I, COX II) enzimlerinin inhibisyonuna ve tahribatına yol açar, bu durumda endotelden tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) salıverilmesi etkilenmezken, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) salıverilmesi baskılanır. Bozulmuş TXA<sub>2</sub> / PGI<sub>2</sub> dengesi, vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu sonlanır. Öte yandan, hücre içi artmış serbest oksijen radikalleri, nitrik oksiti (NO) sitotoksik nitroksil anyonuna (ONOO<sup>-</sup>) dönüştürerek endotelial hasara yol açar. Tüm bu patolojik süreçler endotel hasarına katkıda bulunur<sup>9</sup>.

## İnflamatuvar Yanıtın Düzenlenmesinde (Organizasyonunda) Endotel

Endotel hücreleri inflamasyondan doğrudan ya da dolaylı olarak etkilendikleri gibi, inflamatuvar hücrelerle doku arasına yerleşerek inflamatuvar reaksiyonun hasarlanmış ya da infekte bölgede kalmasını sağlarlar ve bu yolla sağlam dokuyu korurlar. Endotel lokal inflamasyon yanıtını, vasküler tonusu ve lokal kan akımını düzenlemek, damar geçirgenliğini artırmak, protrombojenik yüzey oluşturmak ve lökositlerin damar dışına çıkışlarını sağlamak yoluyla düzenler<sup>6</sup>.

## İnflamasyonda Vasküler Tonusun Endotel Tarafından Düzenlenmesi

İnflamatuar yanıtın erken safhalarında oluşan vazodilatasyon, lokal kan akımının artmasına neden olur. Böylelikle plazma proteinlerinin ve lökositlerin inflamasyon alanına göç etmesini sağlar. Vazodilatasyonda endotel aktif bir rol oynar. Birçok vazodilatör madde, endotelden salıverilen mediatörler aracılığıyla dolaylı olarak vasküler düz kasta gevşemeye ve kasılmaya yol açar (Şekil 5.1; Tablo 5.1).



**Şekil 5.1** Vasküler tonusun düzenlenmesinde endotel hücrelerinin salıverdiği mediatörler ve etki mekanizmaları (1 nolu kaynaktan alınmıştır).

**Tablo 5.1** Endotel kaynaklı vazoaktif maddeler

Vazodilatör mediyatörler
Nitrik Oksit
Prostasiklin
Adenozin
Adrenomedullin
Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Edici Faktör
Vazokonstriktör mediyatörler
Endotelin-1
Tromboksan A <sub>2</sub>
Ürotensin-II
Trombosit aktive edici faktör (PAF)
Anjiyotensin II
Prostaglandin

## Vazodilatör Mediatörler

### Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)

PGI<sub>2</sub> trombin, histamin, süperoksit radikalleri ve lökotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) uyarımıyla endotelde araşidonik asitten sentezlenir. PGI<sub>2</sub> vazodilatör ve antiagregan etkilidir. Vasküler düz kasta, PGI<sub>2</sub> reseptör aracılı adenilat siklaz aktivasyonuna yol açar ve sonuçta hücre içi protein kinazları fosforilasyonla aktive ederek gevşemeyi sağlar<sup>10</sup>. İnflamatuar yanıtta artan birçok sitokin, endotelden salıverilen vazokonstriktör ve vazodilatör mediyatörlerin düzeylerini etkiler. Örneğin, TNF ve IL-1 ile uyarılan endotel hücrelerinin PGI<sub>2</sub> salıverme cevapları uyarılmamış hücrelere göre daha fazladır.

### Nitrik Oksit (NO)

Aynı anda farklı hücre türlerinde sentezlenen, otokrin veya parakrin mediyatör fonksiyonu gören NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sentezlenmektedir. Bilinen üç NOS geninde sekiz deoksiribonükleik asit (DNA) sekansı olduğu saptanmıştır. NOS genleri, nöral NOS (nNOS), endotelyal NOS (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS)'tur. nNOS ve eNOS'a birlikte yapısal NOS (cNOS) denirken, iNOS uyarımlarla indüklenebilmeye özelliğine sahiptir. Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlerin (bazı interlekinler, TNF ve interferon) iNOS'u indükleyerek NO üretimini artırdığı gösterilmiştir. iNOS vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve farklı parankim hücrelerini içeren çeşitli hücrelerce eksprese ve aktive edilmektedir<sup>11</sup>. iNOS ekspresyonu için genellikle birkaç saate ihtiyaç vardır. Lipopolisakkaritler ile uyarılan makrofajlarda 2 saat sonra iNOS messenger ribonükleik asiti (mRNA) ve 4 saat sonra iNOS proteini meydana gelmektedir<sup>12</sup>.

NOS stereoespesifik olarak yarı esansiyel amino asit olan L-arjinini substrat olarak kullanmakta ve sonuçta NO ve L-sitrülin oluşmaktadır. cNOS ve iNOS arasında bazı önemli farklılıklar vardır. İlk olarak cNOS aktivitesi hücre içine kalsiyum akışına bağlıyken iNOS aktivitesi için istirahat halinde hücre içindeki kalsiyum miktarı yeterlidir. cNOS aktivitesi kalsiyum akışı ile tetiklendiği için aktivite geçicidir ve az miktarda NO üretilir (pikomolar konsantrasyonda). Zıt olarak iNOS aktivitesi uzun sürer ve nanomolar düzeyinde NO oluşur<sup>11</sup>.

Her iki enzim de N<sup>G</sup>-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N<sup>G</sup>-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME) veya N<sup>G</sup>-nitro-L-arjinin (L-NNA) gibi guanidin ucundaki değişiklik gösteren L-arjininin tarafından stereoespesifik olarak inhibe edilmektedir. iNOS aktivitesi daha çok L-arjinin analogu olan L-canavanin ve aminoguanidin tarafından inhibe edilmektedir. cNOS aktivitesi glukokortikoidlerden etkilenmezken, iNOS indüksiyonu glukokortikoidlerce inhibe edilir. Bununla birlikte iNOS eksprese edildiğinde aktivitesi glukokortikoidlerden etkilenmemektedir<sup>12,13</sup>. NO aşırı üretimini azaltmanın en uygun yolu NOS için uygun substratı azaltan L-arjinin analogları kullanmaktır. NO'nun birçok etkisi çözünebilir hem içeren guanilat siklaz aktivasyonu ile oluşur. Sonuçta oluşan siklik guanozin monofosfat (cGMP), hücre içi serbest kalsiyum

seviyelerinde azalmaya neden olan hücre içi olayların tetiklenmesini sağlamaktadır (Tablo 5.2).

NO'nun biyolojik etkileri hücre içi kalsiyum seviyelerini etkileyen maddeler ile yakından ilişkilidir. Serbest oksijen radikali olarak NO oldukça reaktiftir ve birçok madde ile etkileşebilir. NO kanda hemoglobinin hem grubu ile etkileşerek hızlı bir şekilde nitrit ve nitrata metabolize olur. Kanda nitrat, NO'nun esas stabil biyoreaksiyon ürünüdür. Hemoglobin olmayan doku kültüründe esas stabil biyoreaksiyon ürünü nitrittir. NO ayrıca proteinlerin ve aminoasitlerin tiyol (-SH) grupları ile reaksiyona girer ve sonuçta sabit nitrozotiyoller oluşabilir<sup>11,12,14</sup>.

**Tablo 5.2** Nitrik oksit sentazlar ve özellikleri

	Yapısal NOS	İndüklenebilir NOS
<b>Bulunduğu yer</b>	Endotel hücreleri Bazı nöronlar Mast hücreleri Trombositler Adrenal medulla	Makrofajlar Hepatositler Tümör hücreleri Endotel hücreleri Mezengial hücreler
<b>Ca<sup>++</sup>'a bağımlılığı</b>	Bağımlı	Bağımsız
<b>Salverilme özellikleri</b>	Geçici Az miktarda (pikomol)	Devamlı Çok miktarda (nanomol)
<b>Aktivatörleri</b>	Eksitator amino asitler Asetilkolin Trombin, ADP, ATP	Endotoksin Sitokinler
<b>İnhibitörleri</b>	L-arjinin Analogları (L-NAME vb)	L-arjinin Analogları (L-NAME vb)
<b>Selektif inhibitörleri</b>	L-NMMA 7-nitroindazoller	1400W Aminoguanidin L-kanavanin Deksametazon

ADP: adenozin difosfat, ATP: adenozin trifosfat

### NO'nun Yararlı Etkileri

NO molekülü pikomolar düzeylerde cNOS ile fizyolojik ve koruyucu etki gösterir. NO fizyolojik şartlarda mukus salgısını ve epitelyal hücrelerde sıvı sekresyonunu artırarak mikroplara, toksinlere ve safra tuzları gibi iritan maddelere karşı koruyucu etki gösterir. Endotel kaynaklı NO farklı organlarda kan basıncı, kan akımı ve vasküler tonusun fizyolojik olarak düzenlenmesinde rol oynar. NO salınımı farklı reseptör bağımlı (asetilkolin, bradikinin, histamin, adenin nükleotidler ve serotonin) ve bağımsız (serbest yağ asitleri) agonistlerce uyarılabilir. Endotel hücreleri mekanoreseptörler gibi davranır ve dolaşımdaki kan tarafından endotele oluşturulan fiziksel bası kuvvetini biyokimyasal sinyallere dönüştürür<sup>15</sup>.

### NO'nun Zararlı Etkileri

NO nanomolar düzeylerde iNOS üzerinden proinflamatuvar ve hasar oluşturuvcu etkiler gösterir. Oksidatif stres altında NO'nun apoptozisi, sitotoksitesiteyi, mutagenesi ve DNA hasarını artırıcı etkisi vardır. Ayrıca NO demir-sülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirir, mitokondriyal solunumu bozucu zararlı etkiler gösterir<sup>11</sup>. NO'nun süperoksitle reaksiyonu peroksinitrit üzerinden hidroksil ve nitrojen dioksit radikallerini oluşturur<sup>16,17</sup>. Oluşan peroksinitrit hücrede nükleer bir enzim olan poli ADP-riboz sentazı (PARS) aktive eder. PARS enzimi nikotinamid adenin dinükleotidi substrat olarak kullanır. Sonuçta bu olay ATP tüketimine ve hücrenin ölümüne yol açabilir<sup>18</sup>. NO'nun biyolojik (fiziopatolojik) etkileri **Tablo 35.**'de özetlenmiştir.

**Tablo 5.3** Nitrik oksitin biyolojik (fiziopatolojik) etkileri

Fizyolojik Etkileri	Patolojik Durumlar
Guanilat siklaz aktivasyonu	Mitokondriyal respirasyonun inhibisyonu
Siklooksijenaz aktivasyonu	Hipertansiyon
Normal vasküler tonus	İnfanitil hipertrofik plör stenozu
Trombosit agregasyonunun inhibisyonu	Kartajener sendromu
Yemek sonrası mide dilatasyonu	İskemi-reperfüzyon hasarı
Penis ereksiyonu	Septik şokta hipotansiyon
"Long term potentiation"-hafıza	Priapizm
Mukoza hücre korunması	Alzheimer hastalığı
Makrofajların tümör hücrelerini öldürmesi	Ülseratif kolit

### Adenozin

Adenozin de endotel hücreleri tarafından sentezlenen vazodilatör bir maddedir. Aynı zamanda nötrofil ve trombosit adezyonunu engeller. Adenozin düz kasta kendi reseptörüne bağlanarak adenilat siklazı aktive eder, cAMP artışına yol açar, sitozolik kalsiyumu azaltır ve vazodilatasyona neden olur.

### Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Edici Faktör

1988'de endotel kaynaklı, asetilkolin, bradikinin ve P maddesinin uyarımıyla salıverilen, damar düz kasını hiperpolarizasyonla gevşeten, NO'dan farklı özellikler gösteren ve kimyasal yapısı bilinmeyen bir faktörün varlığı tanımlanmıştır. "Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)" olarak adlandırılan bu faktör, özellikle küçük çaplı rezistans arterlerinde, K<sup>+</sup> geçirgenliğini artırarak hücrede hiperpolarizasyona yol açar, bu durum voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılma olasılığını azaltır ve sonuçta hücre içi kalsiyum azalarak vazodilatasyon sağlanır. EDHF, büyük konduktans arterlerinde NO'nun vazodilatör etkinliğine katkıda bulunurken, küçük rezistans arterlerinin tonusunun ana belirleyicisidir<sup>19,20,21</sup>.

## Vazokonstriktör Mediyatörler

Damar tonusu, endotel tarafından yalnızca vazodilatör faktörler aracılığıyla değil, vazokonstriktör faktörlerle de düzenlenir. Endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus, vazospazm ve reperfüzyon hasarı gibi patolojik olaylarda vasküler tonusa etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Bu vazokonstriktör faktörler; TXA2, endotelin-1, anjiyotensin II, PAF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), prostaglandin H2 ve serbest oksijen radikalleri olarak sıralanabilir.

## Platelet Aktive Edici Faktör

PAF, sitokinlerin uyarımı sonucu endotelden salıverilir ve doza bağlı olarak vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yapar. PAF aynı zamanda nötrofil kemotaksisi, endotel-hücre adezyonu, doğrudan trombosit aktivasyonu yaparak sistemik inflamatuvar yanıtı tek başına oluşturabilir<sup>15</sup>.

### Endotelin-1

Endotelin-1, bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. 21 aminoasitli endotelin peptid ailesindedir. Preproendotelin ve proendotelin olarak sentezlenerek endotelin dönüştürücü enzimle aktif formuna dönüştürülür. Trombin, trombosit ürünleri, adrenalin, arjinin-vazopressin, kalsiyum iyonoforu A23187 endotel hücrelerinden endotelin-1 salıverilmesini uyarır. Endotelin-1, damar düz kas membranında yer alan reseptörüne bağlanarak fosfolipaz C yi aktive eder. Hücre içi inositol fosfatlar ve diaçilgliserol seviyesi yükselir. İnositol-3-fosfat hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak, diaçilgliserol, protein kinaz C'yi aktive ederek vazokonstriksiyon oluştururlar<sup>22,23</sup>.

### Tromboksan A2 (TXA2)

Endotel tarafından sentezlenen diğer bir vazokonstriktör TXA2'dir. TXA2, arşidonik asit metabolizmasının bir ürünüdür. Diğer bir arşidonik asit ürünü olan PGI2'nin antiagregan ve vazodilatör etkilerinin tersi olarak vazokonstriksiyona ve trombosit agregasyonuna yol açar. Endotel tarafından sentezlenen bu vazokonstriktör faktörlere rağmen inflamatuvar süreçte endotel aktivasyonunun son etkisi vazodilatasyondur<sup>24</sup>.

## Endotelin Sepsis Patofizyolojisinde İnflamasyon Dışı Rolü: Trombozis ve Koagülasyon

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve mikrovasküler trombus oluşumu sistemik inflamatuvar yanıtın komplikasyonlarıdır<sup>25</sup>. Bu komplikasyonlar, büyük oranda endotel kaynaklı normal antikoagülan ve antiagregan yanıtın bozulmasına bağlıdır. Sağlam endotel hücreleri üç farklı mekanizmayla antikoagülasyon sağlarlar.

Birincisi, endotel hücrelerinden protein-S sekresyonu ve endotel yüzeyinde trombo-modülün ekspresyonu, protein-C'yi aktive ederek trombin oluşumunu önler, buna ek olarak aktifleşmiş protein-C doku plasminojen aktivatörü inhibitörünü parçalayarak plasmin oluşumuna ve fibrinolize neden olur. İkincisi, endotel hücre yüzeyi ile ilişkili heparin sülfat, antitrombin III ile serin proteaz inaktivasyonu sağlar. Son olarak, endotel hücreleri PGI2 ve adenosin sentezleyerek trombosit agregasyonunu engeller. TNF ve IL-1 sistemik inflamatuvar yanıtın önemli mediyatörleridirler. Sağlam endotel hücrelerinin bu mediyatörlere maruz kalması, bazal antikoagülan ve anti-agregan etkiyi azaltır ve yeni prokoagülan, protrombojenik özellikler ortaya çıkarır. TNF ve IL-1, trombo-modülün ekspresyonunu ve aktif protein-C oluşumunu baskılayarak koagülasyonu kolaylaştırıcı etki gösterirler. Aynı maddeler doku plasminojen aktivatörü sentezini azaltır ve doku plasminojen aktivatörü inhibitörünü artırır. Ek olarak protein-C sentezinin TNF ve IL-1 ile baskılanması doku plasminojen aktivatörü inhibitörünün etkinliğini artırır. Aynı zamanda inflamatuvar sitokinler doku faktörü sentezini artırarak, ekstrinsik koagülasyon mekanizmasını da aktive ederler. Bu değişiklikler denetimsiz bir prokoagülan aktiviteye yol açar<sup>26</sup>.

Nötropenik farelerde endotoksine bağlı DIC görülmemesi, nötrofillerin SIRS'da koagülopatiyeye katkıları olduğunu düşündürmektedir<sup>27</sup>. Nötrofiller, E-selektin ve PAF eksprese eden endotel hücrelerine yapışırlar ve serbest oksijen radikalleri oluştururlar. Serbest oksijen radikalleri, doku hasarından sorumlu elastazı inhibe eden alfa-1-proteazı ve alfa-2-makroglobulini inaktive eder. Bu durum, inflamasyon alanında endotel hücrelerinde elastaz aracılı hasara yol açarak kontrolsüz bir koagülasyona neden olur.

TNF ve IL-1 endotel hücrelerinde prokoagülan etki göstermelerine rağmen trombositler üzerine etkileri açık değildir. Her iki sitokin de antiagregan PGI2'nin endotelde sentezini artırırken, trombosit adezyonu ve agregasyonu aktivatörü PAF'ın sentezini de artırır. Birçok inflamatuvar ajan von Willebrand faktörün (vWf) endotelden degranülasyonuna neden olur. LPS ve TNF infüzyonu, sağlıklı insanlarda plazma vWf düzeylerini artırır. Artmış vWf, mikrotrombüslerin oluşumuna yol açarak, lokal doku iskemisi ve hipoperfüzyonuna bağlı organ yetmezliğine neden olur.

## Sepsis Hemodinamisi

Sepsis, sistemik inflamatuvar yanıtın invaziv enfeksiyonla oluşan özel bir hali olarak tanımlanabilir. Sepsisin karakteristik hemodinamik bulguları; artmış kardiyak output ve sistemik vazodilatasyona bağlı azalmış periferik rezistanstır. Sepsiste vasküler rezistans dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine rağmen düşüktür ve vazoaaktif ajanlara karşı cevapsızlık söz konusudur. *In vivo*, sıçanlarda yapılan bir çalışmada endotoksin verilmesini takiben 60. ve 90. dakikalarda mezenterik ve renal kan akımları ölçülmüş, her iki damar yatağında endotokseminin noradrenalinin yaptığı vazopressör etkiyi azalttığı bulunmuştur. Sepsiste, fazla miktarda sentezlenen NO nun vasküler reaktivite bozukluğunun temel nedeni olabileceği, endotoksemik sı-

çanlardaki vasküler yanıtızlığın, bir NOS inhibitörü olan L-NMMA (NG-monometil-L-arjinin) ile düzelmesi nedeniyle düşünölmüş, ancak başka çalışmalar NO'nun bu olayda kısmen rol oynadığını ve başka faktörlerin de katkısının olabileceğini göstermiştir. Sepsis, tüm damar yataklarında vazodilatasyona neden olmaz. Mezenterik vasküler yatak gibi bazı damar yataklarında rezistansı artırarak kan akımını azaltır. Bu hemodinamik bozukluklar, sistemik ve mikro dolaşımında dağılım bozukluklarıyla seyredir. Bu durum sepsiste azalmış kan akımına bağlı hipoksinin ve doku oksijenasyon bozukluğunun organ hasarının nedenlerinden biri olabileceğini gösterir.

## Endotel ile İlişkili Deneysel Tedaviler

SIRS; endotoksemi, bakteriyemi, viremi, fungemi, sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi birçok patolojinin ortak klinik görüntüsüdür. Sepsis “enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt” olarak tanımlanabilir. Özellikle Gram (-) bakterilerin meydana getirdiği SIRS, sık görülmesi, yüksek ölüm oranı (%30-90) ve kolay deneysel metodlar kurulabilmesi nedeniyle Gram (+)'lere göre daha çok araştırma konusu olmuştur. Birçok inflamatuvar mediatörün bu tabloda rolü bilinmekle beraber son yirmi yıl içerisinde deneysel çalışmalar endotelden salınan mediatörler ve özellikle NO üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>28</sup>. Aslında SIRS çoğu zaman “endotel disfonksiyonu” ile beraber seyretmektedir.

## Septik Şok Deneysel Modellerinde Mezenterik İskemi

Zimosan, çekum bağlama ve delme (“cecal ligation and puncture”; CLP) ve düşük dozlarda endotoksin ile oluşturulan septik şok modellerinde, mezenterik damar yatağında iskemi oluşmakta ve damarsal rezistans artmaktadır. Bu durum yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ile karakterize septik şok tablosu ile çelişmektedir. Mezenterik damar yatağında rezistans artışının L-arjinin-nitrik oksit yolağı ile ilişkisi tartışmalıdır. L-NAME gibi non-selektif NOS inhibitörleri, L-canavanine gibi selektif iNOS inhibitörleri rezistans artışını etkilemezken, diğer selektif iNOS inhibitörü aminoguanidin bu artışı önlemektedir<sup>29,30</sup>. Aminoguanidin bu etkisinin NOS inhibisyonundan farklı bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir<sup>31</sup>. Ayrıca endotelin reseptör antagonistleri bosentan ve tezosentan da rezistans artışını önlemektedir<sup>23,29</sup>.

## İleri Evre Septik Şokta Vazokonstriktörlere Karşı Vasküler Cevapsızlık ve Hipotansiyon

Septik şokta hipotansiyon ile karakterize progresif dolaşım yetmezliği gelişir. Bu olayın devamında oluşın tablo terminal septik şok olarak adlandırılır ve sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan az olduğu, hastaların sıvı ve vazoaaktif ilaçlarla tedaviye yanıt vermedikleri durum olarak kabul edilir (katekolaminlere vasküler hiporeaktivite). Zimosan ve düşük doz LPS sonrası aminoguanidin *in vivo* şartlarda vasküler cevapsızlık ve hipotansiyonun oluşumunu önler<sup>30,31</sup>.



## Septik Şokta Barsak Duvarından Bakteriyel Translokasyon

Deneysel hayvan modellerinde, düşük dozlarda endotoksin veya zimosan uygulanması sonrasında, barsak duvarından bakteriyel translokasyon gözlenir. Barsak dokusunun fizyolojik bariyer fonksiyonunun barsak lümenin içeriği ile doku kan akımına bağımlı olduğu bilinmektedir. Septik şokta gözlenen ölçüde şiddetli mezenterik rezistans artışına bağlı barsak iskemisinin barsak duvarının bütünlüğünü bozması ve lümeninde bulunan fırsatçı mikroorganizmaların dolaşıma geçmesi mümkündür<sup>28,32</sup>. Bu hipotezin doğru olduğu deneysel olarak çok düşük dozda endotoksin verilmesi sonucu mezenterik lenf nodları dalak, karaciğer ve sistemik dolaşımda canlı koloni oluşturabilir bakterilerin bulunduğu gösterilmesi ile kanıtlanmıştır. Benzer şekilde bu durum aminoguanidin ön tedavisi ile engellenebilir<sup>31</sup>.

## Düşük Doz Endotoksin İle Oluşturulan Septik Şokta, Endotoksin Ön-Tedavisi

Düşük doz endotoksin ön tedavisi ile endotoksinin bazı etkilerine karşı “tolerant” hale getirilmiş farelerin, aradan birkaç gün geçtikten sonra uygulanan yüksek doz endotoksinin etkilerine daha dayanıklı hale gelmeleri beklenebilir. Düşük doz endotoksin ön tedavisi görmüş farelere dört gün sonra yüksek doz endotoksin uygulandığında mezenterik kan akımları kontrol grubuna oranla daha da düşük seviyeye inmiştir. Endotoksinin normalde oluşturduğu barsak iskemisi daha da şiddetlenmiştir. Bu sonuçlar, düşük doz endotoksin ön tedavisinin daha sonraki inflamasyon yanıtı için koruyucu olmadığını göstermektedir<sup>33</sup>.

## Septik Şokta Çeşitli Organlarda Histopatolojik Hasar

Düşük dozlarda endotoksin, zimosan veya CLP ile oluşturulan deneysel SIRS modellerinde morfolojik olarak dokularda hasar oluşmaktadır. Böbrek, akciğer, karaciğer, dalak gibi organlarda gözlenen hasarı genelde parankim harabiyeti, hemokonjesyon, inflamatuvar lenfositik infiltrasyon ile karakterize olan ağırlık artışı oluşturmaktadır. Ayrıca karaciğere özgü “spotty nekroz” ve dalağa özgü “kapsül içine kanama” da gözlenebilir. Tüm bu patolojik değişikliklerin L-arjinin-nitrik oksit yolağı ile ilişkisi tartışmalıdır. L-NAME gibi non-selektif NOS inhibitörleri, L-canavanine gibi selektif iNOS inhibitörü hasarı etkilemezken, diğer selektif iNOS inhibitörü aminoguanidin organ hasarını önlemektedir. Ayrıca endotelin reseptör antagonistleri bosentan ve tezosentan varlığında da organ hasarı tamamen ortadan kalkmaktadır<sup>23,29,30</sup>.

## İleri Safha Septik Şokta Mortalite

Septik şok %30-90 gibi yüksek mortalite oranı ile seyrederek<sup>34</sup>. Septik şokta sağkalım (survival) çalışmalarında NO blokajı erken dönemde yaşam oranını artırırken, uzun dönemde faydasız bulunmuştur<sup>12</sup>. Özellikle deneysel septik şok modellerinde erken hiperdinamik fazda NOS blokajı, geç hipodinamik fazda endotelin reseptör blokajı yeni bir tedavi yaklaşımı olarak tanımlanmıştır<sup>35,36,37</sup>. Son yirmi yıl içinde deneysel

hayvan septik şok çalışmalarında sıklıkla kullanılan NOS inhibitörlerinden birinin (“N<sup>G</sup>-methyl-L-arginine Hydrochloride”), 2004 yılında çok merkezli, randomize, 797 septik şoklu hastada gerçekleştirilen bir çalışmada hastalarda sağkalımı artırmadığı hatta azaltma eğiliminde olduğu gösterilmiştir<sup>38-40</sup>.

## Sonuç

Endotel, sepsis ve septik şok patofizyolojisinde çok önemli bir role sahip olmasına rağmen klinikte bu patofizyoloji üzerinden etkili tedavi yaklaşımları bulunmamaktadır. Bu nedenle endotel kökenli mediatörleri değerlendiren yeni hipotez ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Sevgili AM, İskit AB (2012) Cerrahi Enfeksiyonlar ve Vasküler Endotel. Temel Cerrahi (4.baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Cilt I: 314-328.
2. Valbuena G, Walker DH. The endothelium as a target for infections. *Annu Rev Pathol* 2006; 1:171-198.
3. Dignat-Gorge F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: in insights into to an old concept. *Eur J Haematol* 2000; 65:215-220
4. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996;348(Suppl 1):13-17.
5. Hippenstiel S, Suttrop N. Interaction of pathogens with the endothelium. *Thromb Haemost* 2003;89(1):18-24.
6. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis*. 2004;189(8):1411-1418.
7. Sahni SK, Rydkina E. Host-cell interactions with pathogenic Rickettsia species. *Future Microbiol* 2009;4:323-339.
8. Francischetti IM, Seydel KB, Monteiro RQ. Blood coagulation, inflammation, and malaria. *Microcirculation* 2008;15(2):81-107.
9. Lemichez E, Lecuit M, Nassif X, Bourdoulous S. Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(2):93-104.
10. Zardi EM, Zardi DM, Dobrina A, Afeltra A. Prostacyclin in sepsis: a systematic review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007;83(1-2):1-24.
11. Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A., 1991. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 43, 109-143.
12. Schulz, R., Nava, E., Moncada, S.,1992. Induction and potential biological relevance of a Ca<sup>2+</sup> independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 105, 575-580.
13. İskit, A.B., Guc, M.O, İlhan, M., 1997. L-canavanine and dexamethasone attenuate endotoxin-induced suppression of ischaemia-reperfusion arrhythmias. *Eur. J. Pharmacol.* 326, 183-190.
14. Lipton, S. A., Choi, Y-B., Pan, Z-H., Lei, S. Z., Chen, H-S. V., Sucher, N. J., Loscalzo, J., Singel, D. J., Stamler, J. S., 1993. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 364, 626-632.
15. Gross, S.S., Wolin, M.S., 1995. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu. Rev. Physiol.* 57, 737-769.
16. Beckman, J.S., Beckman, T.W., Chen, J., Marshall, P.A., Freeman, B.A., 1990. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87,1620-1624.
17. Cauwels A, Rogge E, Janssen B, Brouckaert P. Reactive oxygen species and small-conductance calcium-dependent potassium channels are key mediators of inflammation-induced hypotension and shock. *J Mol Med* 2010;88(9):921-930
18. Szabo, C.,1998. Role of poly (ADP-ribose) synthase in inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 350,1-19.

19. Cristopher, J.G., Frances, P., Barbara, K.K., Thomas, M.C. (1995). Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol. Sci.*, 16, 23-30.
20. Griffith TM. Endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization: do gap junctions provide a unifying hypothesis? *Br J Pharmacol* 2004;141(6):881-903
21. Tomioka H, Hattori Y, Fukao M, Sato A, Liu M, Sakuma I, Kitabatake A, Kanno M. Relaxation in different-sized rat blood vessels mediated by endothelium-derived hyperpolarizing factor: importance of processes mediating precontractions. *J Vasc Res* 1999;36(4):311-20
22. Zannoni A, Bernardini C, Gentilini F, Giunti M, Bacci ML, Forni M. Pulmonary kinetic expression of the endothelin system in a swine model of endotoxic shock. *Vet Res Commun* 2010;34(Suppl 1):21-24.
23. Erdem A, Sevgili AM, Akbiyik F, Atilla P, Cakar N, Balkanci ZD, Iskit AB, Guc MO (2007) Tezosentan attenuates organ injury and mesenteric blood flow decrease in endotoxaemia and caecal ligation and puncture. *J Surg Res* 141(2): 211-219.
24. Sellers MM, Stallone JN. Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(5):H1978-1986
25. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie* 2010;30(1):10-16
26. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2009;78(6):539-552.
27. Ley K. Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils. *Immunol Rev* 2002;186:8-18
28. Rangel-Frausto, M.S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C., Wenzel, R.P., 1995. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *J. Am. Med. Assoc.* 273, 117-123.
29. Iskit, A.B., Sungur, A., Gedikoglu, G., Guc, M.O., 1999. The effects of bosentan, aminoguanidine and L-cavananine on mesenteric blood flow, spleen and liver in endotoxaemic mice. *Eur. J. Pharmacol.* 379, 73-80.
30. Tanriverdi, P., Yuksel, B.C., Rasa, K., Guler, G., Iskit, A.B., Guc, M.O., Korkmaz, A., 2005. The effects of selective nitric oxide synthase blockers on mesenteric blood flow, organ injury and survival induced by zymosan. *J. Surg. Res.* 124(1), 67-73.
31. Kavuklu, B., Iskit, A.B., Guc, M.O., Ilhan, M., Sayek, I., 2000. Aminoguanidine attenuates endotoxin-induced mesenteric vascular hyporeactivity. *Br. J. Surg.* 87, 448-453.
32. Villa P, Sartor G, Angelini M, et al. Pattern of cytokines and pharmacomodulation in sepsis induced by ceecal ligation and puncture compared with that induced by endotoxin. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995 Sep 2(5):549-53.
33. Baykal, A., Iskit, A.B., Kaynaroglu, V., Guc, M.O., Hascelik, G., Sayek, I., Sanac, Y., 2000. Adrenaline tolerance does not prevent bacterial translocation in a murine burn model. *Int. J. Surg.* 85(1), 18-22.
34. Bone, R.C. (1991). The pathogenesis of sepsis. *Ann. Intern. Med.*, 115, 457-469
35. Iskit, A.B., Senel, I., Sokmensuer, C., Guc, M.O., 2004. Endothelin receptor antagonist bosentan improves survival in a murine caecal ligation and puncture model of septic shock. *Eur. J. Pharmacol.* 506, 83-88.
36. Iskit, A.B., Guc, O., 2003. Effects of endothelin and nitric oxide on organ injury, mesenteric ischemia, and survival in experimental models of septic shock. *Acta. Pharmacol. Sin.* 24(10), 953-957.
37. Iskit, A.B., Guc, M.O., 2004. A new therapeutic approach for the treatment of sepsis. *Med. Hypotheses* 62(3), 342-345.
38. Iskit AB, Guc MO The timing of endothelin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 281-87.
39. Lopez A ve diğ., 2004. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 32(1): 21-30.
40. İskit AB. (2005) Nitrik oksit ve inflamasyon. Nitrik Oksidin Farmakolojisi, TFD Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı, 27 Mayıs 2005, Mersin.



# Sepsiste Mikrodolaşım

Bölüm  
6

83

BÜŞRA KÖKSOY • GÖKSEL GÜVEN

Dolaşım sistemi, mikrodolaşım ve makrodolaşım olmak üzere fonksiyonel ve anatomik açıdan birbirini tamamlayan iki alt sistemden oluşur. Makrodolaşım; kalp, akciğer ve büyük çaplı vasküler yapılardan oluşurken, temel olarak oksijenin organ ve dokulara taşınmasından sorumludur. Mikrodolaşım ise makrodolaşım sisteminin sonlandığı mikrovasküler aç olup, 100 µm'den küçük çapa sahip vasküler yapıları (arterioller, kapillerler ve venülleri) içerir<sup>1</sup>. Dokulara ulaşan oksijenin kapillerlere taşındığı ve buradan da hücelere difüzyonunun sağlandığı bölgelerdir.

Mikrovasküler yapılar, yapı ve fonksiyonları açısından farklılık gösterirler. Arterioller endotel hücelerini çevreleyen düz kas hüceleri ile kaplıdır ve kan akımının hızlı olduğu mikrovasküler yapıdır. Dokulara gelen kan akımını düzenlenmesinde major rol oynarlar. Venüllerde kan akımı daha yavaştır. İnflamasyon durumunda lökositlerin adezyon, yuvarlanma ve migrasyonunun görüldüğü mikrovasküler yapılarıdır. Kapillerler ise 5-8 µm çapındadır ve 8 µm çapındaki eritrositlerin şekil değişiklikleri ile içinden geçerken oksijeni serbestleştirdiği ve difüzyon ile dokulara ulaştırdığı alanlardır<sup>1,2</sup>. Mikrodolaşım ve makrodolaşım, hücelere oksijen sunumunda aldıkları rol bakımından eşit etkiye sahiptirler<sup>3</sup>.

Mikrodolaşım, vasküler yapıların yanında nonvasküler yapılar da içermektedir. Endotel hüceleri, düz kas hüceleri, perisitler, kapiller lenfatikler, sinir lifleri ve kan hüceleri mikrodolaşımda yer alan diğer yapılarıdır. Bu yapılar otonöregülasyonun düzenlenmesinde, homeostazın devamlılığını sağlamada önemlidir ve oksijenin mitokondriye ulaşmasında direkt veya indirekt rol oynamaktadırlar<sup>4</sup>. Bahsedilen yapılardan en önemlisi endotel hüceleri ve glikokalikstir. Damar duvarında bulunan endotel hüceleri, gap-junctionlar ile hemodinamik parametrelerdeki değişime göre hüceler arası sinyal iletimini sağlar. Aynı zamanda koagülasyon ve immün fonksiyonların kontrolünde de görevlidir<sup>4,5</sup>. Vasküler endoteliumun lüminal yüzeyinde glikokaliks yapısı bulunmaktadır. Glikokaliks tabakası elektronegatifliği sağlar ve serum ile endotel tabakası arasında bariyer işlevi yanında homeostaz için önemli fonksiyon görür<sup>6</sup>.

## Mikrodolaşıma Oksijenin Taşınması

Akciğerlerde oksijenlenen kan, eritrositlerle ve plazmada çözünmüş şekilde makrodolaşım tarafından konveksiyon yolu ile doku mikrodolaşımına gelir ve kapillerlerden difüzyon yolu ile hücre içine kadar ilerler. Konveksiyon mikro ve makrodolaşımda görülürken, difüzyon sadece mikrodolaşımda olur<sup>7</sup>. Arteriyel kandaki oksijenin büyük kısmı eritrositlerde hemoglobine bağlı taşınır, çok az kısmı ise plazmada çözünmüş haldedir. Makrovasküler yapılar ile oksijen taşınması, kardiyak output ve arteriyel oksijen içeriğine bağlıdır. Mikrovasküler alanda ise eritrositin sunum hızı ( $SR_1$ ) ve kapiller oksijen saturasyonu ( $S_{iO_2}$ ) ile ilişkilidir. Serbestleşen oksijenin aerobik solunumda kullanılmak üzere hücre mitokondrisine geçişi difüzyonla olur ve Fick kanunu ile belirlenir. Fick kanunu difüzyonu belirleyen parametreleri oluşturan matematiksel bir formüldür. Buna göre kapiller yüzey alanı (A), kapiller-mitokondri arasındaki parsiyel oksijen basıncı farkı, kapillerler-hücre arasındaki mesafe (L) belirleyici faktörlerdir  $[O_{2akım} = D \cdot A \cdot (pO_{2kapiller} - pO_{2mitokondri}) / L]^8$ .

## Mikrodolaşımın Monitorizasyonu

Sepsiste mikrodolaşım direkt ve indirekt yöntemlerle değerlendirilebilir<sup>1,9</sup>. Direkt mikrodolaşım görüntülemesi için iki önemli teknik kullanılmaktadır; videomikroskoplar ve laser bazlı mikrodolaşım cihazları. Videomikroskoplar direkt olarak mikrovasküler yapıları görüntüler ve noninvaziv olarak doku dolaşımı hakkında bilgi verirler. Son 30 yılda giderek kullanımları artmıştır ve mikrodolaşım görüntüleme konusunda altın standart yöntem haline gelmiştir. İkinci direkt mikrodolaşım görüntüleme yöntemi ise laser bazlı mikrodolaşım görüntüleme cihazlarıdır. Laser Speckle Kontrast görüntüleme (LSCI) ve laser doppler görüntüleme (LDI) cihazları en önemli iki tekniktir. Her iki yöntemde de 0,3-1,5 mm derinliğinde dokunun kan akım hızı değerlendirilir. Laser cihazından gönderilen lazer ışınları hareketli moleküllere çarparak yer değiştirir. Hareketli moleküllerin konsantrasyonu ve hızı lazer ışımında sapmalara yol açar ve bu sapmalar alıcı tarafından bulanık görüntü olarak algılanır. Bulanıklığın derecesi cihazlar tarafınca belirlenir ve matematik formülleri ile hesaplanarak doku kan akımı olarak ifade edilir. Her iki laser bazlı yöntem de noninvaziv olmakla birlikte LSCI doku teması olmadan, LDI ise dokuya temas ederek çalışır<sup>9-11</sup>.

İndirekt yöntemler, direkt olarak mikrovasküler yapılar görüntülenmeden doku mikrodolaşımı hakkında fikir verirler. Fizik muayene ile saptanan indirekt yöntemler bulunmakla birlikte, laboratuvar ve cihazlar yardımı ile ölçülen teknikler de bulunmaktadır. Kapiller dolum zamanı, motling skoru, santral ve periferik vücut sıcaklığı farkı fizik muayene ile değerlendirilen indirekt mikrodolaşım değerlendirme yöntemleridir. Ayrıca transkutanöz doku parsiyel oksijen basıncı düzeyi ölçümü, santral venöz oksijen düzeyi, doku karbondioksit düzeyi (gastrik tonometri, transkutanöz karbondioksit), laktat düzeyi ve near-infrared spektroskopisi (NIRS) diğer indirekt mikrodolaşım teknikleridir<sup>12-14</sup>.

Direkt ve indirekt mikrodolaşım değerlendirme teknikleri yanı sıra üçüncü olarak da dinamik mikrovasküler testler kullanılır. Bu testler provakasyon testleri olarak da bilinir. İontoforez tekniği ile vazoaaktif madde kullanarak doku kan akımı değişim miktarı ölçümü, vazo-oklüzyon testleri, termoregülasyon testleri kullanılarak mikrovasküler kapasite ölçümü örnek olarak verilebilir<sup>15,16</sup>. Bu testlerin kardiyovasküler olay gelişimi için prediktif değeri bulunmaktadır<sup>17</sup>.

## Videomikroskoplar

Direkt görüntüleme yöntemlerinden yatak başında kullanılan ilk yöntem tırnak dibi videokapilleroskopi (nail-fold capillaroscopy) yöntemidir<sup>18</sup>. Bu yöntem ile tırnak yatağından birkaç milimetre derinlikteki superfisiyal kapillerler görüntülenebilir. Skleroderma, reynaud fenomeni ve miks konnektif doku hastalıkları gibi periferik vasküler hastalıklar önemli kullanım alanları arasındadır<sup>9</sup>. Ancak kullanım zorluğu ve teknik nedenlerle hasta başı kullanımını sınırlıdır. Yaklaşık otuz yıl önce ilk defa Can İnce ve arkadaşları orthogonal polarize spektral görüntüleme (OPS) tekniği ile çalışan el videomikroskopu (hand-held videomicroscope (HVM)) geliştirerek beyin ameliyatı sırasında mikrodolaşım görüntülemesi gerçekleştirmişlerdir<sup>19</sup>. OPS tekniğinde, çapraz polarize yeşil ışık dalgası doku üzerine yansıtılmıştır. Oksijenizasyon düzeyinden bağımsız şekilde, yeşil ışık dalgası hemoglobin tarafından absorbe edilir ve siyah nokta şeklinde görüntü verir. Ettrafındaki doku ise gri tonda görülür. Lökositler ve plazma boşlukları ise beyaz görülür. Hemoglobinin eritrosit içinde bulunması ve eritrositlerinde vasküler yapılar içinde bulunması nedeni ile, eritrositler siyah noktalar şeklinde belirirler ve mikrovasküler yapılar görüntülenebilir<sup>20</sup>. Kullanım zorluğu ve teknik kısıtlılıkları nedeni ile ikinci jenerasyon side-stream dark field tekniği kullanan (SDF) ve üçüncü jenerasyon incident dark field görüntüleme (IDF) HVM cihazları üretilmiştir. Her cihaz bir önceki jenerasyonun eksiklikleri dikkate alınarak yenilenmiş ve görüntü kalitesi ve kullanım kolaylığı sağlanarak klinik ve prelinik kullanıma girmiştir<sup>21,22</sup>. Her üç jenerasyon cihazda da yeşil ışık dalgası kullanılmaktadır ve genel olarak benzer fizyolojik prensiplerle çalışmaktadırlar.

HVM'ler ile en sık dil altı olmak üzere, üzerinde epitel tabakası olan hemen her dokuda mikrodolaşım görüntülemesi yapılabilmektedir. Günümüze kadar giderek artan sayıda prelinik ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) Hemodinami Grubu, artan HVM kullanımını dikkate alarak, verilerde standardizasyonu sağlamak amaçlı 2018 yılında mikrodolaşım değerlendirmesi konusunda konsensus raporu yayınlamışlardır<sup>23</sup>. Mikrodolaşım parametreleri ve HVM'ler ile daha detaylı bilgi edinmek için bu konsensus raporundan faydalanılabilir.

HVM kullanımının en önemli kısıtlılığı, optimal görüntü kalitesi elde etme gerekliliği (yeterince uzun süre görüntü kaydı, doğru parlaklık ayarı, odaklama, stabilizasyon ve basınç uygulama) ve kantitatif veri elde etmek için offline analiz yapma gerekliliğidir<sup>24</sup>. Videolar bağımsız iki araştırmacı tarafınca değerlendirilmeli ve ana-

liz edilmelidir. Bu ise zaman kaybına yol açmaktadır. Son dönemde yine Can İnce ve arkadaşları MicroTools isiminde otomatik software programı geliştirmişler ve bu sayede anlık veri analizi yapmak mümkün olmuştur<sup>25</sup>. Böylece HVM'ler direkt yatak başında sonuç verebilecek ve dolayısıyla cihazların klinik kullanımı daha fazla yaygınlaşabilecektir.

## HVM ile Ölçülen Parametreler

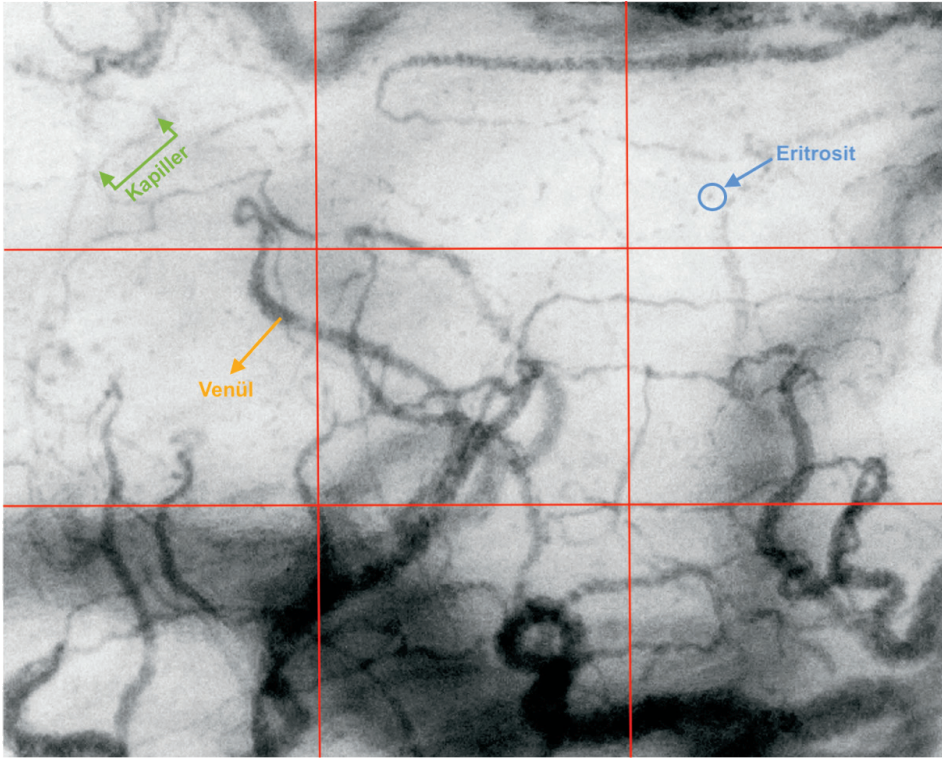
HVM ile mikrodolaşım alanındaki konveksiyonu ve difüzyonu gösteren parametreler değerlendirilebilir. Bu kısımda mikrovasküler dansiteler (total vasküler dansite (TVD), perfüze vasküler dansite (PVD)), perfüze olan mikrovaskülerlerin oranı (PPV), mikrovasküler akım indeksi (MFI) ve heterojenite indeksi (HI) incelenir. TVD iki şekilde hesaplanabilmektedir. Mikrodolaşım alanı iki adet horizontal ve iki adet vertikal hat ile dokuz eşit alana bölünüp, bu hattın üzerinden geçen kapiller sayısının toplam hat uzunluğuna oranı De Backer skorlama sistemi olarak bilinmektedir ( $n/mm^2$ ). İkinci yöntem olarak da mikrodolaşım alanındaki kapiller uzunluğunun toplam mikrodolaşım alanına oranı olarak da hesaplanabilir ( $mm/mm^2$ ). PPV, perfüze olan kapillerlerin toplam kapillerlere oranı ile hesaplanır (%). PVD ise TVD ve PPV'nin çarpımı ile hesaplanır. MFI hesaplaması için mikrodolaşım alanı bir adet horizontal ve bir adet vertikal hat ile dört eşit alana bölünür. Her alanda en fazla görülen akım çeşidi belirlenir (0=akım yok, 1=intermitan, 2=yavaş, 3=normal akım) ve ortalaması alınır. Ortalama değer MFI değerini verir. HI, MFI hesaplaması için kullanılan dört alanın akımından en yüksek değer en düşük değerden çıkarılır ve elde edilen değer ortalama akım değerine bölünerek hesaplanır<sup>23</sup> (Şekil 6.1).

## Sepsiste Görülen Mikrodolaşım Değişiklikleri

Sepsis, belirgin makrodolaşım ve mikrodolaşım bozuklukları ile karakterizedir. Rölatif hipovolemi, vasküler tonusta azalma ve miyokardiyal depresyon sepsiste görülen major değişikliklerdir. Klinisyen, rutin pratikte makrohemodinamik parametrelerin normalizasyonunu hedefleyerek sepsisi kontrol etmeye çalışır. Ancak, makrohemodinamik parametrelerin düzelmesine rağmen bir grup hastada doku perfüzyon bozukluğu devam etmektedir. Bu durum "hemodinamik uyum kaybı" olarak adlandırılmaktadır ve artmış mortalite ve organ disfonksiyonu ile ilişkilidir<sup>26</sup>. Dolayısıyla septik hastalar sadece sistemik kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, idrar çıkışı ve vücut ısısı ile değil aynı zamanda doku perfüzyonunu yansıtan mikrodolaşım parametreleri ile de eş zamanlı olarak takip edilmelidir. Öncelikle sepsiste rastlanan mikrodolaşım değişikliklerini ve bu değişikliklerin klinik yansımalarını bilmek önemlidir.

Sepsiste mikrovasküler yapılar da belirgin değişiklikler görülmektedir ve klinik hastalık şiddetlendikçe mikrodolaşım parametreleri daha fazla bozulmaktadır<sup>27,28</sup>. Sepsiste, mikrodolaşım alanında kapiller dansite azalmaktadır. Kapiller dansitenin azalmasına bağlı olarak kapillerler ve hücreler arasındaki mesafe uzamakta ve buna





**Şekil 6.1** Direkt Mikrodolaşım Görüntülemesi ve Mikrovasküler Parametreler.

paralel olarak diffüzyon mesafesi artmaktadır. Böylece kapiller içindeki oksijenin hücrelere ulaşması için kat etmesi gereken mesafe artmakta ve oksijenizasyon azalmaktadır. Ayrıca kapillerlerin perfüzyonu da farklılık göstermektedir. Normal akımın görüldüğü kapillerlerin yanında yavaş akımlı kapillerler ve içinde eritrosit bulunmasına rağmen hareket etmeyen kapillerler bulunmaktadır. Ayrıca, normal eritrosit hızından çok daha yüksek hıza sahip hiperdinamik kapillerler de bulunmaktadır. Hiperdinamik kapillerlerde eritrosit hızı oksijenin serbestleşmesini zorlaştıracak kadar hızlı olabilmektedir. Bu durum perfüzyon heterojenitesi olarak adlandırılır ve sepsiste görülen tipik mikrodolaşım bulgularındandır. İlginç şekilde içinde hiç akımın bulunmadığı kapillerlerde bir süre sonra normal veya hiperdinamik akım görülebilir. Böylece, dokuya gelen kan akımı stabil olsa da mikrodolaşım alanlarında oksijen kullanımı ve hipoksik alanların yerleşimi heterojen olmaktadır<sup>29</sup>. Bu durumun önemli klinik yansımaları mevcuttur. Çalışmalar göstermiştir ki dokularda kapiller perfüzyonun heterojen olması, kapiller akımın homojen olarak azalmasına göre doku oksijenizasyonunu daha fazla bozmaktadır<sup>30,31</sup>. Kapiller perfüzyondaki heterojenite, oksijen sunumunda ve kullanımında heterojenite ile ilişkilidir<sup>32</sup>. Bu değişiklikler, sepsis patofizyolojisinde önemli rol oynar ve bu değişikliklerin düzelmesi laktat düzeyinin normalleşmesi ile paralellik gösterir<sup>33</sup>.

Mikrovasküler perfüzyon, septik şok hastalarında mortalite için bağımsız risk faktörüdür. TVD, PVD ve HI de mortalite ile ilişkilidir. Özellikle PPV mortalite için en güçlü belirleyici olarak görülmektedir<sup>34</sup>. Kapiller dolaşımdaki eritrosit hızı incelendiğinde mortalite ile ilişki gösterilememiştir<sup>29</sup>. Mikrodolaşım parametreleri anlık değerlendirildiğinde doku perfüzyonu hakkında bilgi vermektedir ancak parametrelerin tedavi etkisi ile dinamik değişimi ve perfüzyon değişiminini değerlendirmek daha değerlidir.

Sepsiste mikrodolaşım parametrelerinde meydana gelen değişikliklerin etyolojisi ve gerekçesini daha detaylı incelediğimizde, endotel disfonksiyonun mikrodolaşım değişikliklerinde merkezi rol oynadığını görmekteyiz. Mikrovasküler kan akımının sağlanması için vazoreaktif ajanlara karşı endotel reaktivitesinin bulunması gerekmektedir. Sepsiste, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyona neden olması beklenen vazoreaktif ajanlara karşı endotel yanıtı azalmıştır. Normal şartlarda, metabolik ihtiyaçlara uygun doku perfüzyonunun sağlanması perivasküler sinirler aracılığı ile feedback iletişimi ve endotel hücreleri arasında direkt iletişim ile belirlenmektedir. Endotel arasındaki bağlantılar ve özellikle glikokaliks tabakasının bütünlüğü sepsiste belirgin şekilde bozulmuştur. Endotel tabakası ve mikrovaskülerlerde bulunan kan hücreleri arasındaki etkileşim de bozulmuştur. Sepsise bağlı gözlenen bir diğer mekanizma ise nitrik oksit (NO) salınımında gözlenen bozukluktur. NO sentazın (NOS) farklı damar yataklarında ekspresyonunun heterojenite göstermesi sonucu NO ile indüklenen vazodilatasyonun olmadığı veya daha az etkili olduğu alanlar ortaya çıkmaktadır<sup>35</sup>. Sepsiste eritrositlerin fonksiyonu ve yapısı da etkilenmektedir. Eritrositlerin hipoksi varlığında NO salınım aktivitesi bozulur ve agregat oluşturma eğilimi artar<sup>36</sup>. Ayrıca sepsiste kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile salınan vazoaaktif maddeler ve tedavide kullanılan vazokonstriksiyona neden olan ilaçlar da vasküler yapıları etkiler<sup>37</sup>.

Glikokaliks tabakası glukozaminoglikanlardan oluşur ve endotel yüzeyini kaplar. Antitrombin ve süperoksit dismutaz gibi önemli maddeleri içinde bulundurur. Eritrositlerin akımını kolaylaştırır, lökosit ve trombositlerin adezyonunu sınırlandırır. Sepsiste glikokaliks tabakası incelmeyle birlikte plazma içerisinde yıkım ürünleri de bulunmaktadır<sup>38</sup>. Böylece lökosit ve trombosit adezyon ve agregasyonu artmaktadır. Trombosit ve lökosit birikimi ile mikrovasküler staz oluşmakta ve diğer kan hücrelerinin dolaşımı bozulmaktadır<sup>39</sup>. Eritrosit membran değişikliği, NO salınımında bozulma ve eritrositlerin hasarlı endotel tabakası üzerine adezyonu eritrositlerin de mikrovasküler dolaşımının bozulmasına neden olur<sup>36</sup>. Mikrodolaşım disfonksiyonunda nedenden bağımsız olarak dokuların oksijen kullanımında defisit gelişmiş olup oksijen sunumu artırılmasına rağmen sunulan oksijen dokular tarafından kullanılamamaktadır. Bunun sebebi oluşan mikrovasküler şantlardır. Sepsiste muhtemel olarak dokuları oksijen radikallerinden ve aşırı inflamasyondan korumak amaçlı mikrovasküler yapılar arasında şant gelişir. Şantlar nedeni ile kan, kapillere uğramadan direkt arteriollerden venüllere geçer. Ayrıca sepsise bağlı mediatörlerin yol açtı-

ğı sitopatik hipoksi sebebiyle de mitokondriyal düzeyde oksijen sunumu azalmıştır. Bu nedenle hastalarda santral venöz oksijen saturasyonu yüksek saptanır<sup>40</sup>.

Ciddi mikrovasküler değişiklikleri olan septik hastalara yüksek doz topikal asetilkolin uygulaması sonrası mikrodolaşımın septik olmayan hastalara benzer bir duruma geldiği gösterilmiştir. Asetilkolin, endotel bağımlı vazodilatasyon ile etki göstermektedir. Sepsis ilişkili mikrodolaşımsal değişikliklerin aslında fonksiyonel olduğunu ve tamamen geri dönüşümlü olabileceği görülmektedir. Ayrıca endotel hasarı gelişse dahi suprafizyolojik dozda stimulusa yanıt vermektedir<sup>41</sup>. Ancak, sepsisin ileri döneminde benzer uyarının nasıl bir etki ile sonuçlanacağı bilinmemektedir.

Mikrodolaşımsal disfonksiyon aslında bir aşamaya kadar adaptif mekanizmadır ve enfeksiyonun kontrolü için önemlidir. İnflamasyon ve koagülasyonun aktivasyonu, lökositlerin adezyonu ve yuvarlanması, endotel permeabilitesinin artıp lökositlerin doku içine girmesi bakterilerin etkisizleştirilmesi için önemlidir. Mikrovasküler alanda oluşan nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NETs) kan hücrelerini ve kan akımını yavaşlatsa da bakteri klirensini sağlamak için önemlidir<sup>42</sup>. Anlaşıldığı üzere, sepsiste mikrovasküler disfonksiyonu baştan tamamen engellemektense aşırı aktivasyonunu önlemek daha mantıklı görünmektedir. Bu mekanizmalar aslında koruma mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır.

Septik hastada doku içerisindeki perfüzyon ve oksijenizasyonun heterojen olmasını göz önüne aldığımızda, mikrodolaşımın düzeltilmesinin organlara giden kan akımını artırmaktan daha önemli olduğunu göstermektedir. Rutin klinik yaklaşım, sistemik hemodinamik parametrelerin düzeltilerek aynı paralelde mikrodolaşım parametrelerinin de düzelmesini sağlamaktır. Vazoaktif maddeler ve sıvı resusitasyonu hemodinaminin düzeltilmesi için kullanılan primer ajanlardır. Özellikle sepsisin erken ve geç dönemlerinde uygulanan tedavinin etkisi farklılık göstermektedir. Özellikle erken dönemde uygulanan sıvı tedavisi doku perfüzyonunu ve PPV'yi artırmakta, HI'da düzelmeye sağlamaktadır. Ancak sepsisin geç döneminde uygulanan sıvı tedavisi, hastanın kardiyak outputunda artış sağlamasına rağmen mikrodolaşımın düzeltilmesinde aynı etkiyi sağlayamayabilmektedir<sup>43</sup>. Uygulanan sıvının çeşidi ile mikrodolaşım parametreleri arasındaki değişim hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kolloid sıvıların mikrovasküler perfüzyon artışı üzerine kristaloitlere göre üstünlüğü bulunmaktadır ancak bu durum prelinik çalışmalarda gösterilmiştir ve septik hastalarda yapılmış olan çalışmalar yetersizdir<sup>44</sup>. Kristalloid sıvıların da kendi arasında birbirine üstünlüğü saptanamamıştır. Oksijenin hemoglobin içerisinde taşındığını göz önüne aldığımızda, eritrosit süspansiyonu infüzyonunun da doku oksijenlenmesini artırabileceği düşünülebilir. Ancak, transfüzyonun mikrodolaşımı düzelttiğine dair çelişkili veriler bulunmaktadır. Mikrodolaşım parametreleri normale yakın hastalarda transfüzyon uygulamasının zararlı etkileri bulunmaktadır<sup>45</sup>. Özellikle hastalarda fazla sıvı uygulaması sonucunda dokulara fazla sıvı ekstrasvazasyonu olmakta ve dilüsyonel anemi saptanmaktadır. Ayrıca doku içindeki sıvının artışı, basınç artışı ile kapillerlerde kapanmaya neden olabilmektedir. Böylece doku oksijenlenmesi daha da bozulmaktadır. Vazopressor ajanlar, doku perfüzyonunu arttırmak

ve kan basıncını yükseltmek amacı ile kullanılmaktadır. Hastalarda doku perfüzyonunu daha fazla arttırma ve mikrodolaşım restorasyonu amacı ile vazopressör dozunu artırmanın mikrodolaşımı düzeltmediği hatta daha da kötüleştirebileceği gösterilmiştir<sup>46</sup>. Vazodilatör ajanların doku mikrodolaşımı üzerindeki etkisini inceleme amaçlı yapılmış prelinik araştırmalar da göstermiştir ki, asetilkolin ve nitrogliserin gibi ajanlar mikrovasküler danisteyi artırabilir ancak klinik pratiğe uyarlandığında kullanımı önerilmemektedir. Anlaşıldığı üzere sepsiste mikrodolaşım kendine özgü değişikliklere sahiptir. Sadece makro-hemodinamik parametreleri değil, mikro-hemodinamik parametrelerin takibi de önemlidir.

## COVID-19 ve Mikrodolaşım

COVID-19, viral etkenli bir sepsistir. Patofizyolojisi aydınlatıldıkça diğer sepsis etkenlerinden farklılıkları anlaşılacaktır. Hastalığın klinik seyri diğer viral etkenlerin neden olduğu sepsis ve akciğer hasarından farklılık göstermektedir. Bunun yanında mikrodolaşım değişiklikleri olarak da belirgin farklılık göstermektedir. COVID-19 hastalarında TVD, FCD, PPV, eritrosit hızı, kapiller hematokrit ve kapiller hematokritin sistemik hematokrite oranı, mikrodolaşım alanındaki lökosit sayısı ve eritrosit mikroagregatları sağlıklı kişilere oranla artmıştır. COVID-19 hastalarında görülen mikrodolaşım değişiklikleri, hastalarda oksijen kullanımını arttırmaya yönelik olduğu ve yaygın inflamasyonun bulunduğunu göstermektedir. İlginç şekilde, COVID-19 hastalarındaki mikrodolaşım değişiklikleri yüksek rakıma çıkan sağlıklı gönüllülerin mikrodolaşım değişikliklerine benzerdir. Ancak unutulmamalıdır ki bahsedilen mikrodolaşım değişiklikleri klinik olarak hafif hastalardan elde edilmiştir. Ağır COVID-19 vakalarındaki değişiklikleri anlamak için çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır<sup>47</sup>.

## Sonuç

Mikrodolaşım, doku ve organların oksijenizasyonu için primer öneme sahiptir. Sepsiste mikrodolaşım perfüzyonu heterojen şekilde bozulmuştur. Bir grup hastada makroheminamik parametreler normal aralığa gelmesine rağmen, eş zamanlı olarak mikrodolaşım parametrelerindeki bozukluk devam edebilir. Hemodinamik uyum kaybının geliştiği bu hastalarda mortalite ve morbidite daha yüksektir. Makroheminamik parametrelerin normalizasyonu her zaman mikrodolaşımın düzelmesi anlamına gelmemektedir. Özellikle mikrodolaşım monitorizasyonu ile hemodinamik uyum kaybı, verilen tedavinin doku mikrodolaşımı üzerine etkisi mikrodolaşım paterni izlenebilir. HVM ile direkt mikrodolaşım görüntülemesi septik hastalarda önemli bir bilgi desteği sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif.* 2020;49(1–2):143–50.

2. Cerny V. Sublingual microcirculation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2012;16:229–48.
3. Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy: *Curr Opin Crit Care.* 2014 Jun;20(3):301–8.
4. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 4):S13.
5. Rovas A, Seidel LM, Vink H, Pohlkötter T, Pavenstädt H, Ertmer C, et al. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care.* 2019 Dec;23(1):260.
6. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul;87(2):300–10.
7. Pittman RN. Oxygen Transport in the Microcirculation and Its Regulation. *Microcirculation.* 2013 Feb;20(2):117–37.
8. Pittman RN. Oxygen Transport and Exchange in the Microcirculation. *Microcirculation.* 2005 Jan;12(1):59–70.
9. Sakr Y. Techniques to assess tissue oxygenation in the clinical setting. *Transfus Apher Sci.* 2010 Aug;43(1):79–94.
10. Ansari MZ, Kang E-J, Manole MD, Dreier JP, Humeau-Heurtier A. Monitoring microvascular perfusion variations with laser speckle contrast imaging using a view-based temporal template method. *Microvasc Res.* 2017 May;111:49–59.
11. Allen J, Howell K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements. *Physiol Meas.* 2014 Jul;35(7):R91–141.
12. Zamparini G, Butin G, Fischer M-O, Gérard J-L, Hanouz J-L, Fellahi J-L. Noninvasive assessment of peripheral microcirculation by near-infrared spectroscopy: a comparative study in healthy smoking and nonsmoking volunteers. *J Clin Monit Comput.* 2015 Oct;29(5):555–9.
13. Roustit M, Cracowski J-L. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods: Methods to Assess Skin Microvascular Function. *Microcirculation.* 2012 Jan;19(1):47–64.
14. Stureson C, Nilsson J, Eriksson S. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Med Devices Evid Res.* 2014 Dec;445.
15. Droog EJ, Henricson J, Nilsson GE, Sjöberg F. A protocol for iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside that minimises nonspecific vasodilatory effects. *Microvasc Res.* 2004 Mar;67(2):197–202.
16. Pauling JD, Shipley JA, Raper S, Watson ML, Ward SG, Harris ND, et al. Comparison of infrared thermography and laser speckle contrast imaging for the dynamic assessment of digital microvascular function. *Microvasc Res.* 2012 Mar;83(2):162–7.
17. Humeau-Heurtier A, Martin L, Bazeries P, Abraham P, Henni S. Laser Speckle Contrast Imaging of Skin Changes in Arteriovenous Malformation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Mar;10(3). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005931
18. Ince C GG. Evidence-Based Practice of Critical Care 3rd Edition. Does monitoring the microcirculation make a difference in sepsis? Outcome? pp 256–61.
19. Mathura KR, Bouma GJ, Ince C. Abnormal microcirculation in brain tumours during surgery. *The Lancet.* 2001 Nov;358(9294):1698–9.
20. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1209–12.
21. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express.* 2007 Nov 12;15(23):15101–14. doi: 10.1364/oe.15.015101. PMID: 19550794.
22. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp.* 2015 Dec;3(1):4.
23. On behalf of the Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM, Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2018 Mar;44(3):281–99.
24. Massey MJ, LaRoche E, Najjar G, Karmacharla A, Arnold R, Trzeciak S, et al. The microcirculation image quality score: Development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *J Crit Care.* 2013 Dec;28(6):913–7.
25. Hilty MP, Guerci P, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. *Commun Biol.* 2019 Dec;2(1):217.
26. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015 Dec;19(S3):S8.

27. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *2007*;293:7.
28. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2210–7.
29. Kanoore Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Risso Vazquez A, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock\*: *Crit Care Med.* 2012 May;40(5):1443–8.
30. Walley KR. Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J Appl Physiol.* 1996 Aug;81(2):885–94.
31. Goldman D, Bateman RM, Ellis CG. Effect of decreased O<sub>2</sub> supply on skeletal muscle oxygenation and O<sub>2</sub> consumption during sepsis: role of heterogeneous capillary spacing and blood flow. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2006 Jun;290(6):H2277–85.
32. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med.* 2011 Sep;37(9):1534–42.
33. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects\*: *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):403–8.
34. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome\*. *Crit Care Med.* 2013 Mar;41(3):791–9.
35. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The Endothelium in Sepsis. *Shock.* 2016 Mar;45(3):259–70.
36. Helms CC, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Erythrocytes and Vascular Function: Oxygen and Nitric Oxide. *Front Physiol.* 2018 Feb;9:125.
37. Simmonds MJ, Detterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology.* 2014;51(2–3):121–34.
38. Marechal X, Favory R, Joulin O, Moutaigne D, Hassoun S, Decoster B, et al. ENDOTHELIAL GLYCOALYX DAMAGE DURING ENDOTOXEMIA COINCIDES WITH MICROCIRCULATORY DYSFUNCTION AND VASCULAR OXIDATIVE STRESS. *Shock.* 2008 May;29(5):572–6.
39. Croner R, Hoerer E, Kulu Y, Hackert T, Gebhard M-M, Herfarth C, et al. [No title found]. *Crit Care.* 2006;10(1):R15.
40. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF. Mixed Venous Oxygen Saturation in Critically Ill Septic Shock Patients. *Chest.* 1993 Mar;103(3):900–6.
41. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul;166(1):98–104.
42. Camiccia G, Pozner R, de Larrañaga G. Neutrophil Extracellular Traps in Sepsis. *Shock.* 2014 Oct;42(4):286–94.
43. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):949–55.
44. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl Starch (130 kD), but Not Crystalloid Volume Support, Improves Microcirculation during Normotensive Endotoxemia. *Anesthesiology.* 2002 Aug;97(2):460–70.
45. Sakr Y, Chiarego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois M-J, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis\*: *Crit Care Med.* 2007 Jul;35(7):1639–44.
46. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009 Jun;13(3):R92.
47. Favaron E, Ince C, Hilty MP, Ergin B, van der Zee P, Uz Z, et al. Capillary Leukocytes, Microaggregates, and the Response to Hypoxemia in the Microcirculation of Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med.* 2021 Jan; Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004862

# Sepsis ve Koagülasyon

Bölüm

7

93

TAHA KORAY ŞAHİN • GÖKSEL GÜVEN

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın artmış immün yanıtı ile karakterizedir ve buna bağlı olarak koagülasyon sisteminde aktivasyon oluşur. Koagülasyona eğilim bir dereceye kadar enfeksiyon kontrolünde olumlu rol oynamakla birlikte koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu konakçı için zararlı olabilir<sup>1</sup>. Sepsis hastalarının neredeyse tamamında koagülasyon anormallikleri meydana gelmektedir<sup>2</sup>. Bu anormallikler sadece hassas testler ile saptanabilen, subklinik koagülasyon aktivasyonundan, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) a kadar değişen geniş bir spektrumda kendini göstermektedir<sup>3,4</sup>. DİK tablosunda olan septik hastalarda mikrovasküler fibrin birikimlerine bağlı “tromboembolik olaylar” ve tüketim koagülopatisine bağlı “kanamalar” sıklıkla birlikte görülür ve çoklu organ disfonksiyonu tablosunun ilerlemesine yol açar<sup>5</sup>. Çoklu organ disfonksiyonunun gelişimi ağır sepsisin karakteristik özelliklerinden olup morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir<sup>6</sup>.

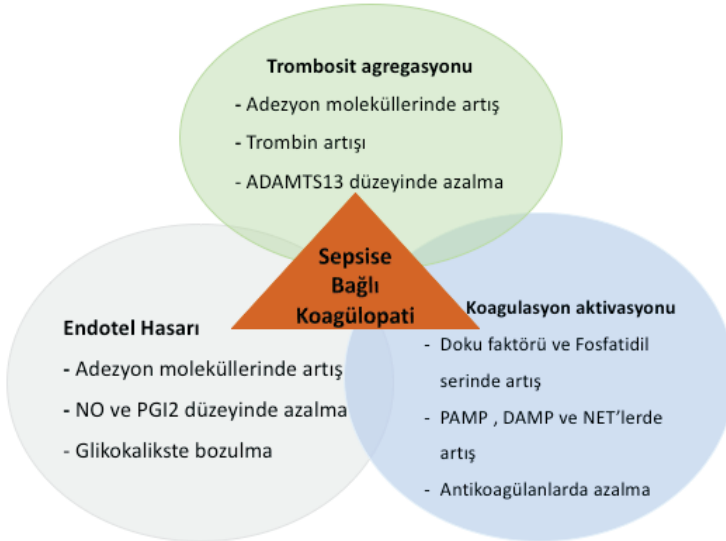
## Sepsise Bağlı Koagülopati ve DİK'in Patofizyolojisi

### Koagülasyon Kaskadının Aktivasyonu

Sepsiste birden fazla yolak koagülasyon kaskadının aktivasyonunda rol oynar (**Şekil 7.1**). Patojen ilişkili moleküler patern (PAMP), patern tanıma reseptörleri (PRR) ve high mobility group box-1 (HMGB1), ısı şok proteinleri (HSP), hücre dışı DNA (cfDNA) ve histonlar gibi hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP) dokulardan salındığında hücrelerde inflamatuvar yanıtı ve koagülopatiyi başlatırlar<sup>7</sup>. Ayrıca elastaz, katepsin G, kompleman sistem proteinleri gibi proinflamatuvar sitokinler sepsise bağlı koagülopatide rol oynayan humoral mediatörler arasında yer alır. Yakın zamanda yapılan çalışmada, aktive edilmiş nötrofillerden salınan DNA, histonlar ve granül proteinlerinden oluşan nötrofil ekstraselüler tuzakların (NET) trombüs oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir<sup>8</sup>. Ekstrinsik koagülasyon yolunun kritik bir başlatıcısı olan doku faktörü (TF), makrofajlar, monositler ve endotel hücreleri üzerinde eksprese edilir<sup>9</sup>. Septik hastalarda plazma TF seviyeleri yüksek olup koagülopati gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır<sup>10</sup>.

## Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, inflamasyon ve koagülasyon arasındaki etkileşimin gerçekleştiği önemli bir bariyerdir (**Şekil 7.1**)<sup>11</sup>. Hem inflamasyonu hem de koagülasyonu düzenleyen çeşitli adezyon molekülleri endotele bağlanır. Sepsiste, glikokalikte bulunan endotelial glikozaminoglikanlar, proinflamatuvar sitokinler tarafından down-regüle olur böylece lökosit adezyonu ve lökosit transmigrasyonu işlevleri bozulur. Fibrinolitik fonksiyondaki değişikliklere ek olarak, nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalması, von willebrand faktörünün (VWF) ekspresyonundaki artışın yol açtığı endotel disfonksiyonu sonucunda protrombotik etkiler ortaya çıkar<sup>12</sup>. Glikokaliksin spesifik yapısının bozulması da trombosit adezyonuna ve trombin oluşumuna neden olur<sup>13</sup>.



**Şekil 7.1** Sepsise bağlı koagülopati ve DİK gelişimdeki temel faktörler: Koagülasyon aktivasyonu, endotel hasarı ve trombosit agregasyonu (Vardon-Boune ve ark. 14 çalışmasından uyarlanmıştır).

PAMPs: Patojen ilişkili moleküler paternler, DAMPs: Hasar ilişkili moleküler paternler, NETs: Nötrofil ekstrasellüler tuzaklar, ADAMTS: "A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif, NO: Nitrik oksit, PGI2: Prostrasiklin

## Baskılanmış Fibrinoliz

Fibrinolizin baskılanması, son zamanlarda kritik hastalarda erken dönemdeki hiperkoagülasyonun önemli bir bileşeni olarak gösterilmiştir (**Şekil 7.2**). Plazmin, fibrinolizi modüle eder ve plazmin aktivitesi plazminojen aktivatörü (PA) ve inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) tarafından düzenlenir. PA, plazminojeni aktif enzim plazmine dönüştürür. Vasküler endotel hücreleri hem doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) hem de PAI-1 salgılayarak fibrinolizin modülasyonuna katkı. Artmış PAI-1'in plazma düzeyinin septik hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Baskılanmış fibrinoliz, fibrin uzaklaştırılmasını önler ve sistemik mikrovasküler tromboza yol açar<sup>16</sup>.

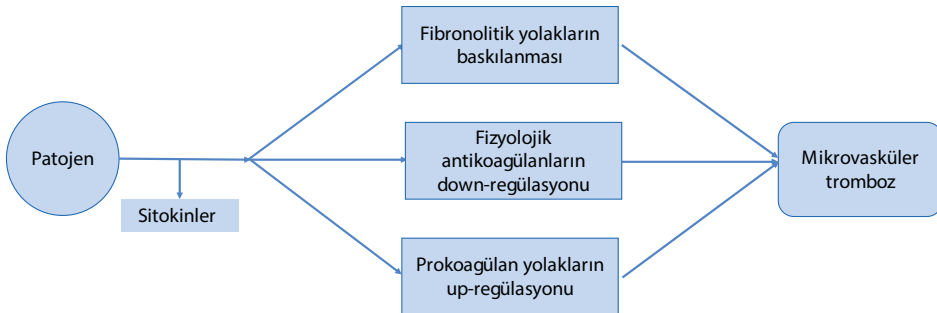


## Fizyolojik Antikoagülanların Down-Regülasyonu

Koagülasyon, üç önemli fizyolojik antikoagülan yolakla kontrol edilir; antitrombin, aktive protein C sistemi (APC) ve doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI). Sepsiste, bozulmuş sentez ve proteolitik yıkım sebebiyle bu üç pıhtılaşma inhibitörünün de düzeylerinde azalma görülür<sup>17</sup>. Antitrombin bir serin proteaz inhibitörüdür ve temel olarak faktör Xa (FXa), trombin ve daha düşük miktarda TF-FVIIa ve FIXa'yı inhibe eder. Septik hastalarda genellikle septik sürecin başlangıcından itibaren antitrombin dolaşımında düşük seviyelerde bulunur<sup>5</sup>. Pro-inflamatuar sitokinler, endotel üzerinde glikozaminoglikanların sentezinin azalmasına ve AT fonksiyonunun azalmasına katkıda bulunur. Dolaşımdaki protein C, trombine bağlı trombomodülin tarafından aktive edilir<sup>3</sup>. Protein C aktive edildiğinde, Faktör Va ve VIIIa'yı proteolitik olarak ayırıp fibrinolizi artırır. Ayrıca, inflammatuar sitokinlere bağlı olarak endotel hücre yüzeyinde Endotelial Protein C reseptörünün (EPCR) down-regülasyonu protein C aktivasyonunu azaltır<sup>18</sup>. TFPI tipik olarak TF yolu aracılığıyla trombin oluşumunu kontrol eder. TFPI, antikoagülan fonksiyonunda önemli bir rol oynayan proteoglikanlar aracılığıyla endotele bağlı bulunur<sup>19</sup>. TFPI tarafından koagülasyon inhibisyonu, FXa ile stabil bir kompleks oluşturup sonrasında TF-VIIa'a bağlanmasıyla gerçekleşir<sup>19</sup>. Sonuç olarak, sepsiste üretimde azalma, nötrofil elastazlar tarafından artan proteolitik yıkım nedeniyle AT, APC ve TFPI seviyeleri düşük olup prokoagülasyona yol açar.

## Trombosit Agregasyonu

Trombositler, koagülasyon anormalliklerinin gelişmesinde önemli bir role sahiptir (Şekil 7.1). Trombositler, trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi pro-inflamatuar aracılar tarafından doğrudan aktive edilir. Aktive trombositler tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ve ADP gibi molekülleri salgılayıp otokrin veya parakrin yollarla trombosit aktivasyonunu artırırlar<sup>20</sup>. Sepsisteki trombosit aktivasyonu ise trombosit sayısının azalmasına, trombin oluşumuna, inflamasyona ve VWF salınımına katkıda bulunur<sup>21</sup>. Trombositlerin aktivasyonu, farklı yollarla fibrin oluşumunu da uyarabilir<sup>22</sup>. Trombositler ayrıca sepsiste önemli DAMP'lerden biri olan HMGB1'i salınımına yol açarak tromboz ve NET'lerin üretiminde kritik bir rol oynar<sup>23</sup>. Son çalışmalarda NET'lerin



Şekil 7.2 Mikrosirkülasyonda trombin oluşumuna ve fibrin birikimine katkıda bulunan mekanizmalar.

endotel hasarı yoluyla dolaylı olarak koagülasyonu aktive etmenin yanı sıra, trombositleri doğrudan aktive edebileceğini ve fibrinolizi inhibe edebileceği gösterilmiştir<sup>24</sup>.

## Sepsise Bağlı Koagülopati ve DİK Tanısı: Sepsiste Koagülopati Spektrumu

### Sepsis İlişkili DİK Tanısı

DİK, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) tarafından “mikrovasküler sistemden kaynaklanan ve farklı nedenlere bağlı olarak gelişen, intravasküler koagülasyon aktivasyonu ile karakterize olup, organ disfonksiyonuna neden olabilecek edinilmiş bir sendrom” olarak tanımlanmıştır<sup>25</sup>. DİK’in farklı sebepleri olsa da sistemik koagülasyon aktivasyonu DİK’in ortak özelliğidir. Bu nedenle, koagülasyon testlerinden oluşan ISTH DİK tanı kriterleri yayınlamıştır<sup>25</sup>. Puanlama sistemi trombosit sayısı, protrombin zamanı-International Normalized Ratio (INR), fibrinojen ve fibrine özgü belirteçlerden (örn; D-dimer, çözümlü fibrin) oluşmaktadır (Tablo 7.1).

**Tablo 7.1** Aşikâr DİK ve Sepsise Bağlı Koagülopati skor sistemleri

Kriter	Skor	SBK skoru	ISTH Aşikâr DİK skoru
Protrombin zamanı	2	>1,4	>1,7
	1	1,2- 1,4	1,3- 1,7
Fibrinojen (mg/dl)	1	-	>100
Trombosit sayısı (x 10 <sup>9</sup> /L)	2	<100	<50
	1	100- 150	50-100
D-Dimer (ng/dl)	3	-	400- 4000
	2		>4000
SOFA skoru	2	≥ 2	-
	1	1	
Tanı için toplam skor		≥4	≥5

SBK: Sepsise bağlı koagülopati, ISTH: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, SOFA: Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru

DİK özellikleri altta yatan hastalığa göre farklılık göstermektedir. Örneğin, travma kaynaklı DİK’te büyük trombotik olaylara bir yanıt olarak geçici aşırı fibrinolitik görülür<sup>26</sup>. Ancak sepsise bağlı DİK’te fibrinolizin inhibisyonu ile koagülasyon aktivasyonu meydana gelir. Coronavirus hastalığı-2019 (COVID-19)’lu hastalarda trombositopeni, uzamış protrombin zamanı ve artmış D-dimer birlikteliği DİK’i düşündürmekle beraber bu patern sepsiste görülen DİK’ten belirgin bir şekilde farklıdır<sup>27</sup>. Sepsiste, trombositopeni genellikle daha ciddidir ve D-dimer konsantrasyonları COVID-19’lu hastalardaki kadar yüksek değildir<sup>28</sup>. Aşikâr DİK için ISTH kriterleri standart olarak kullanılmasına rağmen, teşhis zamanlamasındaki gecikme ve genellenebilirliğinin olmaması yaygın olarak kullanılmasında sorun oluşturmaktadır. Yamakawa ve ark.<sup>29</sup> 2663 sepsis hastasında erken müdahalenin önemini saptamak için oluşturulan bir si-

mülasyon modelinde antikoagülan tedavi ile mortalitenin azalması için ISTH aşikâr DİK skorunun 3 olduğunu bildirmiştir. Bu bilgiler antikoagülan tedavinin aşikâr DİK tanısından önce bile başlatılması gerektiğini düşündürmektedir.

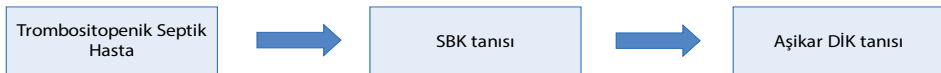
### Sepsise Bağlı Koagülopati İçin Tanı

Koagülopati, sepsisteki trombotik durumu da içeren “kanın koagülasyon kabiliyetinin bozulduğu durum” olarak tanımlanır. DİK’te hemostaz bozukluğu ve hiperkoagülasyon aynı anda olabilir ve hastalar asemptomatik olsalar bile anormal koagülasyon testleri ile başvurabilirler (Tablo 7.2). Buna bağlı olarak, sepsise bağlı koagülopati (SBK) kavramı 2017 yılında ISTH tarafından belirtilmiştir<sup>30</sup>. Bu yaklaşımda, SBK başlangıcının tipik olarak aşikâr DİK gelişmeden önce meydana geldiği ve koagülopati spektrumunda bir süreklilik gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 7.3). SBK kriterleri, organ disfonksiyonunun kanıtı olarak SOFA skoru, trombositopeni ve uzamış protrombin zamanı olarak belirlenmiştir<sup>31</sup>. Iba ve ark. tarafından, sepsisli hastalarda SBK skorlama sistemi ile aşikâr DİK için ISTH skorlama sisteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, SBK skorunun koagülopatiyi saptamada ISTH skoruna göre daha sensitif olduğu gösterilmiştir<sup>32</sup>. Her iki skorlama sistemi kullanılarak tanımlanan koagülopatili hastalarda, antikoagülan tedavinin her iki grupta da faydalı etkileri gözlenmiştir. Bu da aşikâr DİK kriterlerini karşılamayan bazı hastaların antikoagülan tedaviden fayda

**Tablo 7.2** Sepsise Bağlı Koagülopati Spektrumunda Laboratuvar Anormallikleri

<b>Fibrinolitik aktivite</b>	
D-dimer	Artar
Fibrin yıkım ürünleri	Artar
PAI-1	Artar
<b>Antikoagülan aktivite</b>	
Protein C	Azalır
Antitrombin	Azalır
<b>Trombin Üretimi</b>	
Trombin-antitrombin kompleksi	Artar
Çözünebilir Fibrin	Artar
<b>Yaygın Koagülasyon Belirteçleri</b>	
Trombosit Sayısı	Azalır
INR	Uzar
Fibrinojen	Azalır
aPTT	Uzar

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, INR: International normalized ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

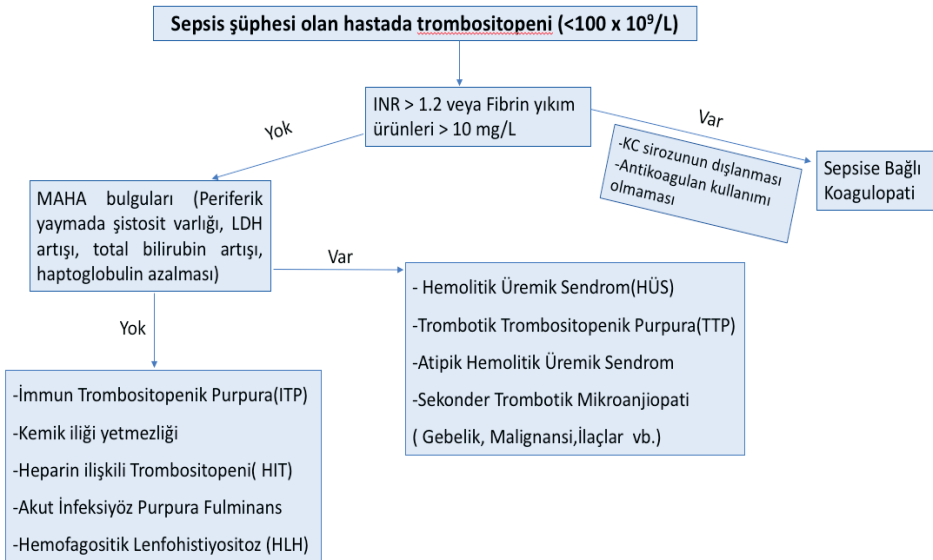


**Şekil 7.3** Sepsise bağlı koagülopati (SBK) başlangıcının tipik olarak aşikâr DİK tablosundan önce geldiğini gösterir.

görebileceğini düşündürmektedir<sup>29</sup>. Bu nedenle, SBK tanı kriterleri, antikoagulan tedavi için aday olan sepsis hastalarını tespit etmek için değerli olabilir

## SBK ve DİK Ayırıcı Tanısı

Sepsis kaynaklı DİK'in erken teşhisi, tedavi yönetimi için önemli olup mortaliteyi azaltmaktadır<sup>33</sup>. Bu yüzden DİK'i taklit eden ve uygun tedavi yönetimini geciktiren tanılarının erken farkedilmesi önemlidir. DİK'i taklit eden durumlara baktığımızda heparin ilişkili trombositopeni (HİT), trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH), antifosfolipid sendromu ve trombositopeni ile ilişkili diğer koşullar yer almaktadır (**Şekil 7.4**). HİT, heparinin tetiklediği bir immün yanıt sonucunda heparinin platelet faktör-4 (PF4)'e bağlanması ve antijenik bir form olan heparin/PF4 kompleksi oluşturması sonucu gelişen trombositopeni ve tromboz ile karakterize edinsel bir sendromdur. Tanısında 4T skorlama sistemi (trombositopeni, trombosit düşüşünün zamanı, tromboz varlığı ve diğer trombositopeni sebeplerinin varlığı) kullanılan HİT'in yönetiminde ilk olarak heparinin kesilmesi ve heparin dışı antikoagulanlarla tedavi yer almaktadır (**Tablo 7.2**). Benzer şekilde HÜS ve TTP'yi içeren trombotik mikroanjyopatiler acil tedavi gerektirmektedir. TTP şüphesi olan olgularda ADAMTS-13 aktivitesi ve antikor sonuçlarını beklenmeden plazmafereze başlanılmalıdır. Trombosit sayısı ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi istenilen düzeye gelene ve fokal olmayan



**Şekil 7.4** Sepsise bağlı trombositopeni ayırıcı tanısı (Iba ve ark.<sup>38</sup> çalışmasından uyarlanmıştır)

INR: International normalized ratio, MAHA: Mikroanjyopatik hemolitik anemi, LDH: Laktat dehidrojenaz, HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositik

nörolojik bulgular düzelene kadar plazmaferez tedavisine devam edilmelidir. Plazmaferez tedavisine refrakter olan veya relapsın geliştiği olgularda plazmafereze ek olarak rituksimab kullanılabilir<sup>34</sup>. Kompleman-aracılı HÜS olgularında ise 24 saat içinde plazmafereze başlanması veya 30 mL/kg'dan plazma infüzyonu verilmesi önerilmektedir<sup>35</sup>. Kompleman C5 inhibitörü olan ekulizumabın kompleman ilişkili HÜS olgularında böbrek fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir<sup>36</sup>. Yakın zamanda, ISTH bu hastalıkların ayırıcı tanısı için önemli olan rehber yayınlamıştır<sup>37</sup>.

## Sepsis'te Trombozun Önlenmesi

Sepsis, üst ve alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboemboli (VTE) için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda DVT için bildirilen oranlar, hasta özelliklerine bağlı olarak %22-80 arasında değişmektedir<sup>39,40</sup>. Kaplan ve ark.<sup>41</sup> tarafından yapılan çalışmada, tüm hastalar kılavuz tarafından önerilen dozlarda tromboprolifaksi almasına rağmen, VTE insidansı %37,2 görülmüş olup VTE olaylarının çoğu klinik olarak anlamlı (pulmoner emboli, proksimal DVT ve distal DVT olarak tanımlanmış) saptanmıştır. VTE insidansı tromboprolifaksi tipine göre anlamlı farklılık göstermemiştir<sup>41</sup>. Yapılan başka bir çalışmada ise sepsis tanısı ile izlenen fraksiyone olmayan heparin (UFH) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) olarak VTE profilaksisi alan hastaların %12,5'inde VTE gelişmiştir ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) VTE profilaksisi başarısızlığı riski artışı ile ilişkili bulunmuştur<sup>42</sup>. UFH veya DMAH ile tromboprolifaksinin DVT riskini % 50'den fazla azalttığı gösterilmiştir<sup>43</sup>.

Sepsiste VTE gelişiminin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır ancak immobilizasyon, tromboinflamatuvar yolların aktivasyonu, yaygın intravasküler tromboz ve venöz staz dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalara yoğun bakıma kabul sırasında heparin ile farmakolojik profilaksi önerilir. Ancak aktif kanaması veya şiddetli trombositopenisi olan hastalarda heparinin geçici olarak kesilmesi önerilir<sup>44</sup>. 3764 hastayı içeren yoğun bakım ünitesinde VTE profilaksisi olarak UFH ile DMAH'yi karşılaştıran PROTECT (Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial) çalışmasında<sup>45</sup>, hastalar iki farklı gruba randomize edilmiş ve bir gruba günde bir kez 5000 IU subkutan dalteparin ile beraber günde bir kez plasebo verilip diğerine günde iki kez 5000 IU subkutan UFH verilmiş. Dalteparin ile UFH grubunda proksimal DVT insidansı arasındaki fark anlamlı saptanmamıştır (%5,1 vs % 5,8). Bununla birlikte, PE oranı dalteparin grubunda (%1,3) UFH grubuna (%2,3) kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur<sup>45</sup>. Park ve ark.<sup>46</sup> tarafından yapılan yeni bir meta-analizde, kritik hastalarda heparin kullanımı ile DVT riskinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma görülmüştür (DMAH: OR:0,38; 95% CI: 0,18- 0,72 ve UFH: OR: 0,45; 95%CI: 0,22-0,83). Meta-analizde UFH ve DMAH arasındaki majör kanama riskindeki farkın anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır<sup>46</sup>. İki farklı DMAH olan enoksaparin ve bempiparini karşılaştı-

ıran bir çalışma, kritik hastalarda VTE için profilaktik bir antikoagülan olarak be-  
miparinin enoksaparinden daha iyi olduğunu göstermiştir<sup>47</sup>. Yakın zamanda yapı-  
lan bir çalışmada, yeni oral antifaktör Xa antikoagülan olan rivaroksabanın, kritik  
hastalığı olan hastalarda VTE'nin önlenmesinde etkisinin heparinden daha düşük  
olmadığı gösterilmiştir<sup>48</sup>.

Sepsisli hastalarda DVT profilaksisine ilişkin kılavuzda kontrendikasyonların  
yokluğunda UFH veya DMAH verilmesini, çok yüksek riskli hastalarda (örn. daha  
önce DVT'si olan hastalar, travma veya ortopedik cerrahi) DMAH tercih edilmesini-  
ni, heparin kullanımı için kontrendikasyonların varlığında mekanik DVT önleme

**Tablo 7.3** HIT tedavisinde kullanılabilir antikoagülanlar

İlaç	Mekanizma	Verilme yolu	HIT'de Başlangıç dozu	Doz ayarlaması	Tedavi monitörizasyonu
Argatroban	Direkt Trombin İnhibitörü	IV	2 mcg/kg/dk	KC yetmezliği (Bilirubin>1,5mg/dl) veya Kalp yetmezliğinde – Başlangıç dozu 0,5-1,2 mcg/kg/dk olarak ayarlanmalı	aPTT <sub>x1,5-3</sub> (tedavi öncesi)
Bivalirudin	Direk Trombin İnhibitörü	IV	0,15 mg/kg/saat	Hepatik ve renal yetmezlikte güvenle kullanılabilir	aPTT <sub>x1,5-2,5</sub> (tedavi öncesi)
Danaparoid	İndirekt faktör Xa inhibitörü	IV	Bolus: 2.250 ünite, 400 ünite/saat 4 saat sonra, 300 ünite/ saat 4 saat sonra, 200 ünite/ saat	Anti-Xa düzeyi ile ayarlanır.	Anti Faktör Xa düzeyi 0,5-0,8 Ü/ml
Fondaparinux	İndirekt Parenteral Faktör Xa inhibitörü	Subkutan	<50 kg :5 mg/gün 50-100 kg: 7,5 mg/gün 100 kg: 10 mg/gün	GFR 30-50: Doz ayarlaması yapılmalı GFR<30: kullanılmamalı	Rutin monitörizasyon gerekmez (Gereklilik halinde anti Faktör Xa aktivitesi ile takip edilir)
Rivaroksaban*	Direkt faktör Xa inhibitörü	PO	2 x 15 mg 3 hafta, sonrasında 1x20 mg	GFR<30, diyaliz hastaları veya şiddetli karaciğer yetmezliği varsa kullanılmamalı	Rutin monitörizasyon gerekmez (Gereklilik halinde Anti Faktör Xa aktivitesi ile takip edilir)
Apiksaban*	Direkt faktör Xa inhibitörü	PO	2x10mg 1 hafta, sonrasında 2x5 mg	GFR<25, serum kreatinin> 2,5mg/dL, diyaliz hastaları veya şiddetli karaciğer yetmezliği varsa kullanılmamalı	Rutin monitörizasyon gerekmez (Gereklilik halinde Anti Faktör Xa aktivitesi ile takip edilir)
Dabigatran*	Direkt trombin inhibitörü	PO	2x150mg, 1 hafta	GFR<30 ve diyaliz hastalarında kullanılmamalı	Rutin monitörizasyon gerekmez

aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı; GFR: glomerüler filtrasyon hızı; IV: intravenöz; mcg: mikrogram; mg: miligram; PO: per oral

\*Akut HIT tedavisi için onaylanmamıştır ve doz tam olarak belirlenmemiştir. Önerilen doz, venöz tromboembolizmden ekstrapole edilerek ve HIT'de sınırlı yayınlanmış deneyime dayanmaktadır.

araçlarının (kompresyon çorapları veya aralıklı kompresyon cihazları) kullanılmasını önermiştir<sup>49</sup>. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda dereceli kompresyon çorapları (GCS) veya aralıklı pnömatik kompresyon (IPC) kullanılarak mekanik tromboprofilaksi önerilebilir. Tek başına mekanik yollarla tromboprofilaksi, antikoagülanların kontrendike olduğu yüksek kanama riski olan yoğun bakım hastaları için önerilmektedir. Bir çalışmaya göre, IPC'nin kullanılması önemli ölçüde daha düşük bir VTE riski ile ilişkili bulunmuştur<sup>50</sup>. On iki çalışmanın meta-analizinde, kontrol grubuna kıyasla IPC ile DVT riski azalmış olarak bulunmuş, ancak azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır<sup>51</sup>.

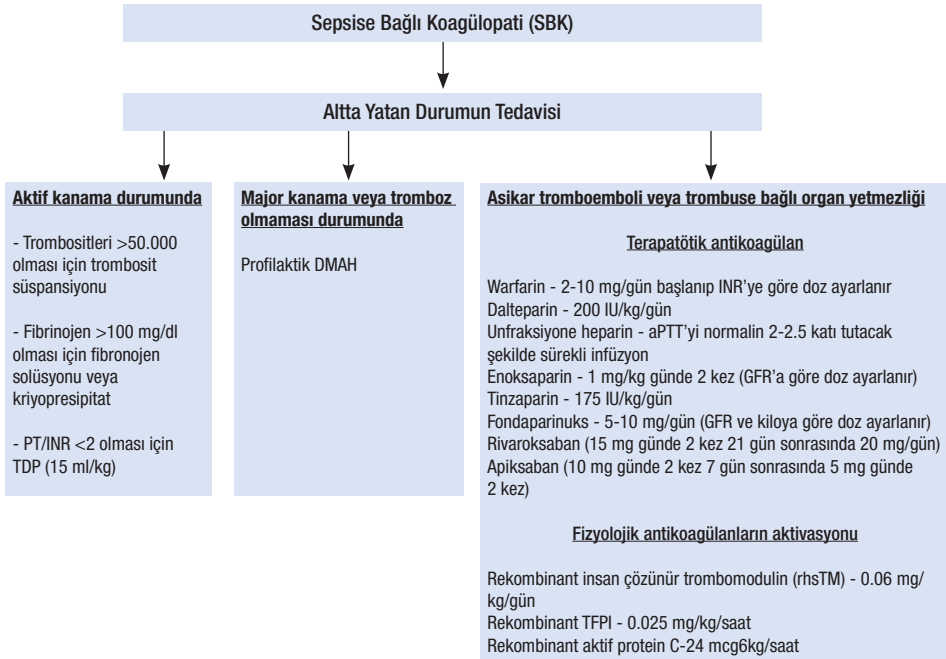
Sonuç olarak, sepsis hastalarında kılavuzlar tarafından önerilen ve yaygın olarak kullanılan tromboprofilaksiye rağmen yüksek bir VTE insidansı vardır. Sepsis gelişen hastalarda gerekli olmadığında santral venöz kataterlerin çıkarılması ve erken ekstübasyon stratejileri, sepsiste VTE insidansını azaltabilmesine rağmen daha etkili VTE önleme stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

## Sepsiste Trombotik Komplikasyonların Tedavisi

Sepsisli hastalarda temel tedavi enfeksiyon kaynağının kontrolüdür. Bununla birlikte dolaşım-solunum desteğini sağlamak ve organ fonksiyonunun korunmasını amaçlayan ek destek tedaviler gereklidir. Sepsiste trombotik komplikasyonların tedavisi, diğer klinik trombotik durumlardaki tedaviden farklı değildir ancak temel olarak antitrombotik tedavinin kanama riski septik hastalarda daha yüksek olabilir.

Sepsis ilişkili koagülopati tedavisi; VTE'ye bağlı gelişen postflebitik sendromu, pulmoner arteriyel hipertansiyonu, rekürren VTE'yi, tedavi komplikasyonlarını (örn; kanama ve HIT'i) ve mortaliteyi önlemeyi amaçlamalıdır (**Şekil 7.5**). UFH ve DMAH, çeşitli tromboembolik hastalıklar için en yaygın olarak kullanılan ve kolayca bulunabilen antikoagülanlardır. Heparin ve heparinoidlerin DİK tedavisi için etkinliği daha önce klinik çalışmalarda incelenmiştir ancak bunların etkinliği ve güvenliği halen tartışma konusudur. Dokuz çalışmadan oluşan meta-analizde, sepsis gelişen hastaların çoğunda heparin tedavisinin organ hasarını veya mortaliteyi azaltmadığını ancak kanama riskinde bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>52</sup>. Sepsis olan hastalardan oluşan ve DMAH'ların güvenliğini ve etkinliğini bildiren bir meta-analizde ise DMAH'ların sepsisin şiddetini azalttığını ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak buna karşın kanama olayları artmıştır<sup>53</sup>. Sonuç olarak, kesin bir fikir birliği olmamasıyla beraber koagülopatili hastalarda SBK tablosunda DİK'e ilerlemeyi önlemek için terapötik heparin dozları düşünülmeli ve DMAH kullanımı UFH kullanımına tercih edilmelidir<sup>54</sup>.

İngiliz Hematoloji Derneği, DİK'in destekleyici tedavisi için öneriler yayınlamışlardır<sup>55</sup>. Genel olarak, kanama veya tromboz yokluğunda aşikâr DİK tablosunda olmayan hastaların tedavisi için öneriler, altta yatan tetikleyici patolojinin tedavisine dayanmaktadır. Sepsisle ilişkili DİK için, tromboprofilaksi için profilaktik DMAH önerilmektedir. Aşikâr DİK tablosundaki hastalarda, aktif kanaması olan hasta-



### Şekil 7.5 Sepsis ilişkili koagülopati tedavisi

DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, INR: International normalized ratio, TDP: Taze donmuş plazma, TFPI: Doku faktörü yolağı inhibitörü

larda trombosit sayısının  $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde ve kanaması olmayan hastalarda  $20 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olacak şekilde trombosit transfüzyonu önerilmiştir. Uzamış protrombin zamanı (PT) ve aPTT olan, aktif kanaması olan hastalarda taze donmuş plazma (TDP) tedavisi düşünülmelidir. Başlangıç TDP dozları olarak 15 ml/kg önerilmektedir ancak 30 ml/kg verilmesinin daha etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. TDP tedavisine rağmen ciddi hipofibrinojenemi (<1 g/L) olan hastalarda fibrinojen konsantrisi veya kriyopresipitat verilmesi düşünülmelidir. 3 gramlık fibrinojen konsantrisi, iki kriyopresipitat havuzu (10 donör ünitesi) veya 4 ünite TDP'nin plazma fibronojeni yaklaşık 1 g/L artırması beklenmektedir. Tromboz baskın olduğunda (örn. arteriyel veya venöz tromboembolizm), şiddetli purpura fulminans varlığında ve vasküler deri infarktu varlığında terapötik heparin dozları uygulanmalıdır. Yüksek kanama riski olan DİK'li hastalarda sürekli UFH infüzyonu düşünülmelidir. Bu hastaların yakın takibi, kanama belirtileri ve aPTT ölçümleri kanama durumunda etkisinin geri döndürülmesi için gereklidir.

Antitrombin, trombinin yanı sıra akut inflamatuvar reaksiyonları inhibe eden önemli bir fizyolojik antikoagülandır. Bununla birlikte, sepsiste artmış vasküler geçirgenlik, hepatik sentezde azalma ve tüketime bağlı antitrombin seviyeleri azalır<sup>56</sup>. Bu nedenle, sepsise bağlı DİK'te antitrombin tedavisi etkinliği yüksek kanıtı bir çalışmada belirlenmemiş olmasına rağmen kullanılabilir<sup>54</sup>. Yakın zamanda ya-



pılmış olan bir çalışmada, yüksek doz antitrombin tedavisinin septik koagülopatili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir sağ kalım faydası gösterilmiştir<sup>57</sup>. Yatabe ve ark<sup>58</sup> tarafından yapılmış olan, 9 çalışma ve 1340 hastadan oluşan meta-analizde, septik DİK hastalarında plasebo ve dört antikoagülan (antitrombin, trombomodulin, heparin veya proteaz inhibitörleri) karşılaştırıldığında mortalite ve kanama komplikasyonları açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur.

Rekombinant aktive protein C, PROWESS (Şiddetli Sepsiste Rekombinant İnsan Aktif Protein C Dünya Çapında Değerlendirme) adlı çalışma sonrasında sepsisli hastalarda DİK tedavisi için onaylanan ilk antikoagülandır<sup>59</sup>. PROWESS çalışmasında ciddi sepsisli hastalarda rekombinant aktive protein C kullanımı ile 28 günlük mortalitede önemli bir azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte, septik şoktaki hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada rekombinant aktive protein C kullanımı ile mortalitede azalma sağlamamakla beraber artmış kanama riski ile ilişkilendirilip kullanımdan kaldırılmıştır<sup>60</sup>.

Trombomodulin, protein C'nin trombin aracılı aktivasyonunda rol alan endotelial antikoagülandır. Trombomodulinin ekspresyonu sepsis sırasında down-regüle olduğundan, sepsis kaynaklı koagülopatide rekombinant insan çözünür trombomodulin (rhsTM) etkinliği randomize bir Faz 2b çalışmasında incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan (% 3,8) mortalite azalması gösterilmiştir<sup>61</sup>. Başka bir çalışmada ise, organ disfonksiyonu ve koagülopatili 800 septik hastada, benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber mortalitenin %2,6 oranında azaldığı bildirilmiştir<sup>62</sup>. Yamakawa ve ark.<sup>63</sup> gerçekleştirdiği faz 3 çalışmasını da içeren bir meta-analiz sonucunda rhsTM ile mortalitede yaklaşık % 13 azalma olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (RR: 0,87; %95 CI, 0,74- 1,03). Bu çalışmalara bakıldığında sepsisle ilişkili DİK için rhsTM yeni prospektif çalışmalar ile kanıtlanırsa potansiyel bir tedavi haline gelebilir.

Doku faktörünün kaogulasyon kaskadındaki rolü sebebiyle TFPI'nin sepsiste kullanımına ilişkin yapılan bir faz 2 çalışmasında ağır sepsis ve uzamış INR'si olan hastalarda rekombinant TFPI'nin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde azalmaya yol açmadığı bildirilmiştir<sup>64</sup>. Bununla birlikte, post-hoc analizde toplum kökenli pnömonili hastalar arasında sağ kalımda iyileşme yönünde bir eğilim olduğu için toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışma (RCT)'da koagülasyon parametrelerinde bir iyileşmeye rağmen rekombinant TFPI verilen grupta mortalitede azalma görülmemiştir<sup>65</sup>. Sepsise bağlı DİK tedavisinde pratikte kullanımı bulunmamaktadır.

## Sonuç

Sepsiste koagülopati gelişimine yol açan önemli basamaklar, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve antikoagülasyon ile fibrinolizin down-regülasyonudur. Sepsis için hedeflenen tüm tedaviler, hemostazı yeniden sağlamalı ve konağın savunma mekanizmalarının işlevini koruyacak şekilde tasarlanmalıdır. Sepsiste inflamasyon

ve hemostaz arasındaki etkileşimden sorumlu olan moleküler mekanizmaların gözden geçirilmesi, septik hastalarla ilgili yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasına ve sepsiste mortalitenin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Sepsis kaynaklı DİK'te rutin antikoagülasyon tedaviyi destekleyecek güçlü bir kanıt yoktur. Ancak sepsisin erken döneminde DİK tablosu henüz yerleşmeden saptanabilen SBK'de antikoagülan tedavinin yararı gösterilmiştir. Bu nedenle, sepsise bağlı koagülopatinin erken tespiti son derece önemlidir.

## Kaynaklar

1. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-18.
2. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(1-2):43-7.
3. Levi M, van der Poll T, Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth J Med*. 2012;70(3):114-20.
4. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16037.
5. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(5):559-66.
6. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):153-9.
7. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *Journal of Intensive Care*. 2014;2(1):65.
8. Wang Y, Luo L, Braun O, et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):4020.
9. Østerud B, Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(6):605-17.
10. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(3):e2010024.
11. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):231-41.
12. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(2):283-94.
13. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):296-303.
14. Vardon-Bouines F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14).
15. Lorente L, Martín MM, Borreguero-León JM, et al. Sustained high plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Thromb Res*. 2014;134(1):182-6.
16. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012;129(3):290-5.
17. Levi M, Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):9-15.
18. King EG, Bauzá GJ, Mella JR, et al. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest*. 2014;94(1):4-12.
19. van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 6(Suppl 6):S3.
20. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*. 2004;103(6):2096-104.
21. Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:240-6.
22. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):449-58.

23. Maugeri N, Campana L, Gavina M, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2074-88.
24. Davis RP, Miller-Dorey S, Jenne CN. Platelets and coagulation in infection. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(7):e89-e89.
25. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
26. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23-32.
27. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845-54.
28. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-47.
29. Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, et al. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619835055.
30. Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046.
31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-10.
32. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med.* 2020;35(7):643-49.
33. Umemura Y, Yamakawa K. Optimal patient selection for anticoagulant therapy in sepsis: an evidence-based proposal from Japan. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):462-64.
34. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo.* 2018;11(3):220-26.
35. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-690.
36. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-77.
37. Iba T, Levy JH, Wada H, et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):415-19.
38. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care.* 2019;7(1):32.
39. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001;161(10):1268-79.
40. Ribic C, Lim W, Cook D, et al. Low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review. *J Crit Care.* 2009;24(2):197-205.
41. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015;148(5):1224-30.
42. Hanify JM, Dupree LH, Johnson DW, et al. Failure of chemical thromboprophylaxis in critically ill medical and surgical patients with sepsis. *Journal of Critical Care.* 2017;37:206-10.
43. Cook DJ, Crowther MA. Thromboprophylaxis in the intensive care unit: focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):S76-82.
44. Boddi M, Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:167-81.
45. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1305-14.
46. Park J, Lee JM, Lee JS, et al. Pharmacological and Mechanical Thromboprophylaxis in Critically Ill Patients: a Network Meta-Analysis of 12 Trials. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1828-37.
47. Abbas MS. Bemiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(7):419-23.
48. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368(6):513-23.

49. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
50. Arabi YM, Khedr M, Dara SI, et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest.* 2013;144(1):152-59.
51. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2088-98.
52. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):518-30.
53. Fan Y, Jiang M, Gong D, et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016;6:25984.
54. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-94.
55. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.
56. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, et al. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):712-28.
57. Wiedermann CJ. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):455-57.
58. Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S, et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;171:136-42.
59. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
60. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055-64.
61. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2069-79.
62. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(20):1993-2002.
63. Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Sepsis-Induced Coagulopathy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019;119(1):56-65.
64. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;290(2):238-47.
65. Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1561-8.

# Sepsis Araştırmalarında Hayvan Modelleri

Bölüm

8

107

ALPER B. İSKİT

Yeni bulunan ilaçlar, antibiyotikler ve immunomodulasyona yönelik tedavi protokollerine rağmen, septik şok %30-90 ölüm oranı ile seyreden önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir<sup>1</sup>. Klinik çalışmalara fikir kaynağı olan deneysel hayvan sepsis ve septik şok modellerinin yeterliliği de günümüzde zaman zaman tartışılmaktadır. Farklı deneysel modellerin kullanılması, çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalar, modellerde kullanılan fare-sıçan gibi hayvanların aslında insanlara göre endotoksine daha az hassasiyet göstermesi, Gram (+) bakteriler ile yapılan çalışmaların az sayıda olması gibi birçok faktör tartışma konusudur ve çelişkili bulguların ana sebeblerindedir<sup>2</sup>. Deneysel amaçlı kullanılan bazı sepsis ve septik şok modelleri vardır.

## Damar veya Periton İçine Canlı Bakteri Uygulanması

Literatürde özellikle intravenöz *E.coli* ile oluşturulmuş sepsis modelleri mevcuttur. Bakteriler tek seferde veya infüzyon ile verilebilir. Ayrıca jelatin kapsüller içinde hazırlanan mikroorganizma veya fekal kültür (inokulum) orta hat insizyonu ile karın içine yerleştirilebilir (intraperitoneal inokülasyon). İnokülasyon modellerinde kontrol hayvanlarına steril jelatin kapsüller yerleştirilebilir.

İntravenöz  $10^8$ - $10^9$ - $10^{10}$  bakteri/kg uygulaması ile sıçanlarda yaklaşık 2 saat içerisinde septik şokun hiperdinamik fazı oluşmaktadır<sup>3</sup>. Kullanılacak hayvan türleri büyüdükçe sıvı resüsitasyonu veya vazoaktif maddelerle destek tedavisi ile kliniğe uygun model yaratmak mümkün olmaktadır. Periton içine canlı bakteri uygulamasında (*E.coli*, *Klebsiella spp.* veya *B. Fragilis*) sıçanlarda 24 saatte %100 ölüm gözlenmektedir. Bu nedenle periton içine yavaş salımlı bakteri açığa çıkaran, osmotik minipompa veya başka sistemler yerleştirilebilmektedir. Bu sistemler ile 18-20 gün içinde ölüm gözlenmiştir<sup>4</sup>.

Bu grup deneysel çalışmalara en büyük eleştirel bakış insan septik şok tablosunda bu kadar kısa süre içinde bu kadar yüksek miktar da bakteri ile karşılaşılmasıdır. Bazı araştırmacılar ise bakteri miktarını azaltarak, bakteri ile feçes, agar vb maddeler vererek deneysel modeller kullanmışlardır<sup>5</sup>. İntravenöz ve periton içine canlı bakteri uygulaması sırasında laboratuvar çalışanları ve araştırmacılar için kontaminasyon riski olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

## Lipopolisakkarit Verilerek Oluşturulan Deneysel Modeller

Lipopolisakkarit (LPS), Gram (-) bakterilerin hücre duvarından elde edilen, deneysel hayvan sepsis ve septik şok modellerinde kullanılan glikolipid yapıdaki maddeler grubudur. LPS genelde liyofilize toz halinde ticari olarak temin edilir. Liyofilizasyon işlemi fenol ekstraksiyonu, triklorasetik asit ekstraksiyonu, fenol-kloroform-eter ekstraksiyonu, jel filtrasyon gibi farklı kimyasal işlemler uygulanarak üretici firma tarafından yapılır. *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi birçok Gram (-) bakteriden elde edilmesine rağmen deneysel septik şok çalışmaları *E. coli*'den elde edilen LPS'ler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu grupta 026: B6, O55: B5, O111: B4 gibi farklı serotiplere sahip farklı suşlardan elde edilmiş LPS türleri mevcuttur. LPS ile septik şokta metabolik, immunolojik, fizyolojik, toksikolojik ve farmakolojik çalışmalar yapılmaktadır. Literatürde LPS ve endotoksin aslında aynı anlamda kullanılsada aralarında fark vardır. Endotoksin LPS'e ek olarak az miktarda hücre duvarı proteinleri, lipidler, lipoproteinler ve polisakkarit içerir. LPS ise saflaştırılmış glikolipid yapıya sahiptir. LPS toksisitesi çoğunlukla içerdiği Lipid A yapıdan kaynaklanır.

Toz halindeki LPS planlanan deneysel çalışma prokollerine göre suda çözünerek deney hayvanlarına periton veya damar içine tek doz veya infüzyon şeklinde verilir. Literatür incelendiğinde uygulanacak dozun 1 mg/kg ile 80 mg/kg aralığında geniş bir doz aralığına sahip olduğu gözlemlenir<sup>6-10</sup>. Sağkalım (survival) çalışmalarında uygulanan dozlar genelde daha yüksektir<sup>11</sup>. Dozları belirleyen bir diğer önemli nokta ise LPS'in hangi suşlardan elde edildiğidir. LPS uygulaması sonrası gözlenen tablo doz ve tür bağımlı olarak değişir.

### LPS ile Oluşturulan Septik Şok Modellerinin Dezavantajları

1. Farklı ekstraksiyon işlemine uğramış veya farklı serotiplere sahip LPS türleri ile yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Deneysel model oluşturulurken, kullanılacak LPS türü, serotipi, ekstraksiyon işlemi gibi özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.
2. Bazı çalışmalarda insan dolaşımındaki endotoksin ile klinik bulgular, prognoz ve mikrobiyolojik bulgular arasında korelasyon da gösterilememiştir<sup>12</sup>. Dışardan genelde tek doz veya infüzyon halinde verilen endotoksin miktarının şoktaki hastalardaki miktardan çok yüksek olması klinikteki durumla uyum göstermez.
3. Verilen tek tip mikroorganizmaya ait endotoksin, insan septik şok tablosundaki çeşitlilik gösteren canlı bakterilerin yerini tutmamaktadır. Bu nedenle çeşitli mikroorganizmaların gözlemlendiği "çekal bağlama ve delme" modelleri bazı araştırmacılar tarafından tercih edilir.
4. Hayvan modellerinde LPS verilmesi insan kompanse sepsis tablosundan doz ve tür bağımlı olarak farklılık gösterir. İnsan kompanse sepsis tablosunda kardiyak debi artmış, sistemik damar direnci oldukça düşmüştür (hiperdinamik durum).

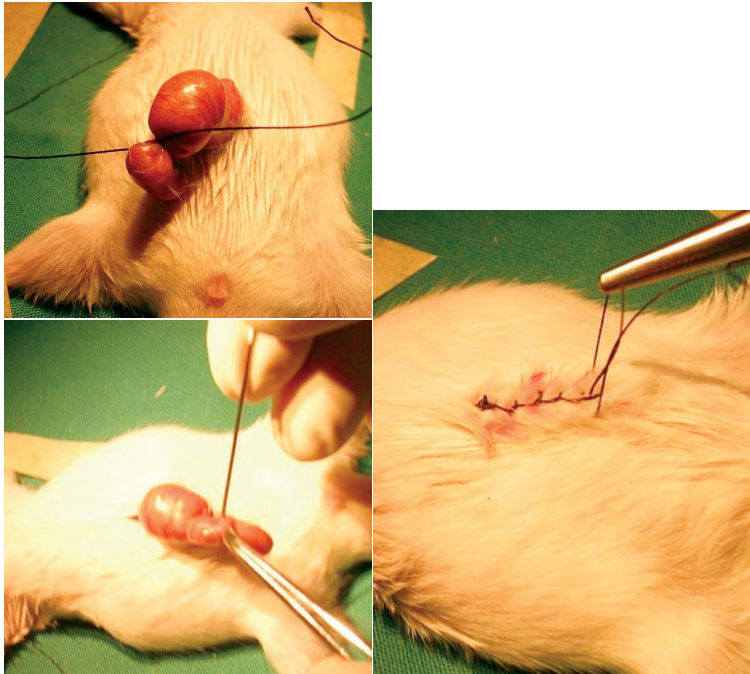
Aslında bu düşük sistemik direnç prognozun bir göstergesidir ve zamanla kardiyak debi normale dönerken, direnç düşüklüğü devam eder<sup>13</sup>. Hayvan deneylerinde verilen yüksek doz LPS ise genelde birçok türde kardiyak debiyi düşürürken, sistemik direnç normal veya yükselmiştir. LPS dozunun düşük olması ise hiperdinamik fazın gözlenmesine sebep olur ve insan kompanse sepsis tablosuna benzer bir model oluşur<sup>14</sup>.

### LPS ile Oluşturulan Septik Şok Modellerinin Avantajları

1. Kullanımı kolaydır. İntravenöz veya periton içine genelde tek doz halinde verilir.
2. Bakterilerde gözlenen saklanma zorluğu ve kontaminasyon tehlikesi yok denecek kadar azdır. Stabil ve saf olması, liyofilize biçimde saklanabilmesi kolaylık sağlar.

### Çekum Bağlama ve Delme Modeli ("Cecal ligation and puncture"; CLP)

Anestezi altındaki hayvanlarda barsak geçişini bozmaksızın çekumun standart bir iplik ile bağlanması ve daha sonra bağlanan kısmın standart ölçüdeki bir enjektör iğnesi ile bir veya iki kez delinmesi esasına dayanır (Şekil 8.1). Operasyon sonrasında karın boşluğu kapatılarak hayvanlara ağırlıklarına göre cilt altına sıvı (resüsitasyon) verilir<sup>15-17</sup>. Bu yöntem öncelikle sıçanlarda tarif edilmesine rağmen sonrasında fare ve koyunlarda da uygulanmıştır.



Şekil 8.1 Çekum bağlama ve delme modeli.

### CLP ile Oluşturulan Septik Şok Modellerinin Dezavantajları

Araştırma gruplarının sonuçları arasında değişkenlikler ve farklılıklar gözlenebilir. Bu durumun olası sebepleri;

1. Farklı seviyelerde çekum bağlanması
2. Barsak geçişinin durması
3. Delme sayısı ve kullanılan iğnenin çapı (22 G, 18 G vb.)
4. Delme sonrası bazı araştırmacıların çekumdan feçes çıkışını hızlandırmaları
5. Hayvanların aç veya tok olması
6. Resüsitasyon amacıyla sıvı verilip verilmemesidir.

### CLP ile Oluşturulan Septik Şok Modellerinin Avantajları

1. Uygulanması kolay ve ucuzdur. LPS veya bakteriye gerek yoktur.
2. Diğer modellerden farklı olarak çok çeşitli mikroorganizmaların ("polimikrobiyal") gözlendiği septik şok tablosu gelişir.
3. Klinikteki septik şok tablosuna benzer bir model oluşur (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi).

## Zimosan ile Oluşturulan Çoklu Organ Yetmezliği ve Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)

Zimosan, *Saccharomyces cerevisiae* mantarının hücre duvarından elde edilir. Yapı olarak %73 polisakkarit, %15 protein, %7 lipid ve çeşitli inorganik yapılar ihtiva eder. Deney hayvanlarına verilmesini takiben birçok inflammatuar mediatörün açığa çıkışına ve uzamış inflammatuar yanıtı neden olur. LPS verilerek veya CLP ile oluşturulan modellerin aksine zimosan daha uzun dönemli, üç fazlı inflamasyon tablosu ortaya çıkarır. Kronik çalışmalar için uygun bir modeldir. 0,8-1,0 mg/g (vücut ağırlığı) dozda uygulandığında birinci fazda akut peritonit ve ölüm, ikinci fazda nisbi düzelme, üçüncü fazda ise yaygın sistemik inflamasyonu takiben çoklu organ yetmezliği ve beraberinde ölüm gözlenir. Enfeksiyonun ön planda olmadığı kronik, yaygın sistemik inflammatuar yanıtın incelenebileceği deneysel bir modeldir<sup>18,19</sup>.

## Deney Hayvanı Türünün Seçimi

Deneysel sepsis ve septik şok çalışmalarında deney hayvanı türünün seçilmesi ise bir diğer tartışma konusudur. Tür seçimini etkileyen en önemli faktörler;

- a) Maliyet
- b) Bulunabilirlik
- c) Araştırmacıların daha önceki deneyimleri
- d) Çalışmanın amacı ve hipotezine uygunluktur.

Ucuz olması, bulunabilirliğinin ve deney sonrasında yaşatılabilirliğinin nispeten kolay olması fare, sıçan, kobay gibi küçük hayvanları köpek, domuz, koyun gibi daha



büyük türlere üstün kılmaktadır. Özellikle sağkalım çalışmalarında küçük türler tercih edilmektedir<sup>11</sup>. İzole kalp, böbrek, akciğer gibi organ fonksiyonlarının *in vitro* veya perfüzyon sistemleri kullanılarak incelenmesi hedefleniyorsa yine bu türleri kullanmak daha verimli ve kolaydır. Aynı durum histopatolojik inceleme için de söz konusudur<sup>6,20</sup>. Ancak küçük hayvan türlerinde sıvı resüsitasyonu veya klinikte uygulanan hemodinamiye yönelik destek tedavileri uygulamak daha zordur.

Kardiyak debi, pulmoner arter basıncı ölçümü gibi parametreler takip edilecekse veya biyokimyasal tetkik amacıyla tekrarlayan ve çok miktarda kan alınması gerekiyorsa büyük hayvan türleri tercih edilmelidir. Septik şok çalışmalarında özellikle büyük hayvan türlerinden koyun ve domuz tercih edilmektedir<sup>20</sup>. Domuzların renal, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem anatomileri ile insanlardaki sistemler arasında benzerlikler mevcuttur. Ülkemizde fazla bilinmemesine rağmen domuzlar ile çalışmanın bir diğer avantajı da ucuz olmalarıdır.

## Sonuç

Hayvan çalışmaları klinikte neler olabileceğinin en iyi tahmin yöntemleridir. Bu prelinik modeller, fizyolojik mekanizmaların, olası etki ve toksisiterin incelenmesi açısından faydalıdır. Ancak hiçbir hayvan modeli insanda gözlenen klinik tabloya %100 uymaz. İdeal modelin standardize edilmiş ve insanda gözlenen şok tablosuna benzer özellikler gösteriyor olması en temel beklentiler olmasına rağmen tüm özelliklere sahip tek bir model tanımlanamamıştır. Bu nedenle birden fazla model kullanılması daha uygun olabilir<sup>21</sup>. Ayrıca hayvan modellerinin hiçbirinde yoğun bakım ünitelerinde uygulanan destekleyici tedaviye benzer bir durum yaratmak kolay olmakla birlikte<sup>22</sup>, şok patofizyolojisinin anlaşılmasında, klinik deneme öncesi yeni tedavi protokollerinin (yaklaşımlarının) bulunmasında deneysel modellerin önemi hiç kuşkusuz son derece fazladır<sup>23-26</sup>.

## Bilgi

Bu metin yazarın 23, 24, 25 ve 26 nolu kaynaklarda belirtilen benzer konulardaki yazıları çerçevesinde, konuların kapsamı genişletilerek ve bu yazılardan alıntılar yapılarak hazırlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *J Am Med Assoc* 1995; 273: 117-23.
2. Villa P, Sartor G, Angelini M, et al. Pattern of cytokines and pharmacomodulation in sepsis induced by cecal ligation and puncture compared with that induced by endotoxin. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995 Sep 2(5):549-53.
3. Pass LJ, Schloerb PR, Pearce FJ, et al. Cardiopulmonary response of the rat to gram-negative bacteremia. *Am J Physiol* 1984 Mar;246(3 Pt 2):H344-50.
4. Alexander JW, Gonc SJ, Miskell PW, et al. A new model for studying nutrition in peritonitis. The adverse effect of overfeeding. *Ann Surg* 1989 Mar;209(3):334-40.

5. Nakatani T, Sato T, Marzella L, et al. Hepatic and systemic metabolic responses to aerobic and anaerobic intra-abdominal abscesses in a highly reproducible chronic rat model. *Circ Shock* 1984;13(3):271-94.
6. İskit AB, Sungur A, Gedikoglu G, et al. The effects of bosentan, aminoguanidine and L-canavanine on mesenteric blood flow, spleen and liver in endotoxaemic mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 379: 73-80.
7. Baykal A, İskit AB, Kaynaroglu V, et al. Effects of adrenaline or endotoxin tolerance states on mesenteric blood flow in endotoxaemia. *Aus N Z J Surg* 1999; 69: 134-37
8. Kavuklu B, İskit AB, Guc MO, et al. Aminoguanidine attenuates endotoxin-induced mesenteric vascular hyporeactivity. *Br J Surg* 2000; 87: 448-53.
9. Baykal A, Kavuklu B, İskit AB, et al. An experimental study of the effect of nitric oxide inhibition on mesenteric blood flow and interleukin-10 levels in lipopolysaccharide. *World J Surg* 2000; 24(9) Sep: 1116-20.
10. Baykal A, İskit AB, Hamaloglu E, et al. Melatonin modulates mesenteric blood flow and TNF alfa concentrations after lipopolysaccharide challenge. *Eur J Surg* 2000;166: 722-27.
11. İskit AB, Guc MO The timing of endothelin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 281-87.
12. Elin RJ, Robinson RA, Levine AS, et al. Lack of clinical usefulness of the limulus test in the diagnosis of endotoxemia. *N Engl J Med* 1975 Sep 11;293(11):521-4.
13. Law WR, Ferguson JL. Naloxone alters organ perfusion during endotoxin shock in conscious rats. *Am J Physiol* 1988 Nov;255(5 Pt 2):H1106-13.
14. Fink MP, Morrissey PE, Stein KL, et al. Systemic and regional hemodynamic effects of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase inhibition in normal and hyperdynamic endotoxemic rabbits. *Circ Shock* 1988 Sep;26(1):41-57.
15. Baker CC, Chaudry IH, Gaines HO, et al. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery* 1983 Aug;94(2):331-5.
16. Yang S, Chung CS, Ayala A, et al. Differential alterations in cardiovascular responses during the progression of polymicrobial sepsis in the mouse. *Shock* 2002 Jan;17(1):55-60.
17. İskit AB, Senel I, Sokmensuer C, Guc MO (2004) Endothelin receptor antagonist bosentan improves survival in a murine caecal ligation and puncture model of septic shock. *Eur J Pharmacol* 506: 83-88.
18. Tanriverdi P, Yuksel BC, Rasa K, Guler G, İskit AB, Guc MO, Korkmaz A (2005) The effects of selective nitric oxide synthase blockers on mesenteric blood flow, organ injury and survival induced by zymosan. *J Surg Res* 124(1): 67-73.
19. Volman, T.J., Hendriks, T., Goris, R.J., 2005. Zymosan-induced generalized inflammation: experimental studies into mechanisms leading to multiple organ dysfunction syndrome. *Shock* 23(4), 291-297.
20. Weitzberg E, Hemsén A, Rudehill A, et al. Bosentan-improved cardiopulmonary vascular performance and increased plasma levels of endothelin-1 in porcine endotoxin shock. *Br J Pharmacol.* 1996 Jun;118(3):617-26.
21. Schultz MJ, van der Poll T., 2002. Animal and human models for sepsis. *Ann Med.*; 34(7-8):573-81.
22. Guillon, A., Preau, S., Aboab, J. *et al.*, 2009. Preclinical septic shock research: why we need an animal ICU. *Ann. Intensive Care* 9, 66.
23. İskit AB (2005) Sepsiste deneysel modeller. *Yoğun Bakım Dergisi*, 5(2): 133-136.
24. İskit AB (2005) Deneysel cerrahide şok modelleri. 3. Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, 1. Uygulamalı Deneysel Cerrahi Kursu Kitapçığı, 18-20 Kasım 2005, Ankara: 91-98.
25. İskit AB. (2006) Deneysel Şok Modelleri. *Anestezi Dergisi*, 14(2): 71-75.
26. İskit AB. (2008) Şok ve Sepsis Modelleri. “Çocuk Cerrahisinde Deney Hayvan Modelleri Sempozyumu“ kitapçığı, 10 – 11 Ekim 2008, Kırıkkale.

# Sepsiste Hemodinamik Değişiklikler ve Monitörizasyon

Bölüm

9

113

GAMZE ERDEM • GÖKSEL GÜVEN

Sepsis, enfeksiyona sekonder düzensiz bir immün yanıt olarak tanımlanır<sup>1</sup>. Eşlik eden endotelial, hormonal ve metabolik süreçlere bağlı olarak klinikte organ disfonksiyonu ve dolaşım yetmezliği gözlenir. Sepsiste, oksijen metabolizmasında belirgin bozulma görülür. Total oksijen sunumu artmış olmasına rağmen, total oksijen tüketimi azalmıştır. Yani dokularda oksijen tüketimi ile oksijen sunumu paralel seyretmemektedir. Bu durum sitopatik hipoksi olarak adlandırılır ve doku hipoksisi ile karakterizedir. Mikrodolaşım alanlarında gelen eritrositlerin kapillerlere uğramadan arteriyollerden venüllere geçerek şant oluşturması ve mitokondriyal disfonksiyon bu durumun en önemli nedenleridir. Makrohemodinamik olarak incelendiğinde, erken dönemde periferik vazodilatasyon sebebi ile göreceli hipovolemi, düşük sistemik vasküler rezistans (SVR), artmış kardiyak output (CO) gözlenirken şok ilerledikçe CO'da düşme izlenir. Hasta takip ve tedavisinde birbirinden farklı bu iki dönemin, başta kardiyak fonksiyon incelenmesi olmak üzere sıvı yanıtınlığı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde hemodinamik izlem oldukça yol göstericidir. Hemodinamik izlemin anlaşılmasını kolaylaştırabilmek için öncelikle fizyolojik kavramlardan bahsetmek faydalı olacaktır.

## Fizyolojik Kavramlar

CO kalpten bir dakikada aortaya pompalanan kan miktarını, stroke volüm (SV) ise her kalp atımında sol ventrikülden pompalanan kan hacmini ifade eder. SV; diyastol sonu hacim (EDV) ile sistol sonu hacim (ESV) arasındaki volüm farkıdır. Bir dakikadaki kalp hızı ile stroke volümün çarpımı kardiyak outputu verir ( $CO = SV \times \text{Kalp hızı}$ ). Sağlıklı erişkinde, SV 60-80 mL, CO ise yaklaşık 4-8 lt/dk'dır<sup>2</sup>. Vücut yüzey alanı ile kalp debisinin de artmasından dolayı vücut yüzeyinin metrekaresine düşen kalp debisi kardiyak indeks (CI) olarak belirtilir ve normal değerleri 2,4-4,5 lt/dk/m<sup>2</sup> aralığındadır<sup>3</sup>.

SV belirleyicileri; preload (ön yük), afterload (ardyük) ve miyokardiyal kontraktiledir. Diyastol sonundaki sol ventrikülün duvar gerimi ya da ventrikül kontraksiyo-

nundan önceki miyositlerin gerilme miktarı, preload olarak tanımlanır. Miyosit gerilmesi kolay ölçülemediği için preload, EDV ile değerlendirilebilir. Venöz dönüş artışı ve preload artışı, diastolik disfonksiyon olmadığı sürece SV'de artışa neden olur. Afterload ise ventriküllerin sistemik vasküler dirence karşı kan pompalayabilmesi için gereken gerilim miktarıdır. Aortik diastolik basınç, ventriküler afterload ile yakın ilişkilidir. Afterload azalışı stroke volüm artışı ile sonuçlanabilir. Afterloadun artmasına neden olan aort stenozu gibi durumlar SV azalmasına neden olabilir<sup>2</sup>.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) sol ventrikülden bir atımda pompalanan kan hacminin oranıdır. Dinlenme sırasında sağlıklı bireylerde ejeksiyon fraksiyonu yaklaşık %60 civarındadır.  $EF = SV/EDV \times 100$  olarak hesaplanır. Venöz dönüş bir dakikada sağ atriya gelen kan miktarıdır ve kalp debisinin temel belirleyicisidir. Kalp duvarlarında ve sinüs düğümünde, oluşturduğu gerilmeye bağlı olarak kontraktilete artışı ve kalp hızında artış gerçekleşir. Yani sağlıklı bir kalp, dönen venöz kan miktarı ne kadar olursa bu kan miktarını pompalayacaktır. Kalp debisinin kontrolünü sağlayan bu mekanizma Frank-Starling yasası olarak ifade edilir. Frank-Starling yasasına göre, sol ventrikül diastol sonu hacmi (LVEDV) yani ön yük arttıkça, SV optimal ön yük elde edilene kadar artar ancak sonrasında SV nispeten sabit kalır<sup>4</sup>.

Başta periferik venler ile sağ atriya arasındaki basınç farkı olmak üzere sağ atriya basıncı ve ortalama sistemik doluş basıncı, venöz dönüş miktarında etkili durumlardır. Kalp yetmezliği sağ atriya basıncında artış ve venöz dönüşün azalmasına neden olur<sup>3</sup>. Doku metabolizmasında artış var ise o dokudan geçen kan akımı miktarı da artacaktır. Doku oksijen tüketiminin artması, egzersiz gibi durumlarda kan akımının artmasına paralel olarak kalp debisi de artar. Artmış kan hacmi vasküler dilatasyona neden olur ve venöz dönüş direnci azalır. Sempatik uyarımlar ise özellikle periferik venlerde konstriktör etki ile venöz dönüş direnci artırır<sup>3</sup>.

## Septik Şokta Kardiyovasküler Değişiklikler

Septik şokta, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz ekspresyonu ve nitrik oksit üretiminde artış, kas hücre zarının hiperpolarizasyonu ile sonuçlanan  $K_{ATP}$  kanallarının aktivasyonu, artan natriüretik peptid üretimi ve göreceli vazopressin eksikliğine bağlı gelişen arteriyel ve venöz dilatasyon söz konusudur<sup>5</sup>. Splanknik alan başta olmak üzere meydana gelen derin venösdilatasyona bağlı venöz dönüş azalır.

Endotel hasarı, mikrovasküler tromboz gibi süreçler fonksiyonel kapiller yoğunluğunda azalmaya, mikrodolaşımdaki kan akışındaki heterojen anormalliklere ve geçirgenliğin artmasına katkıda bulunur. Sepsise bağlı kardiyak disfonksiyon gelişmesinde 3 ana patoloji mevcuttur<sup>6</sup>.

1. Mikrovasküler disfonksiyon, bozulmuş endotel ve ventrikülo-arteriyel ayrılma ile ilişkili miyokard kan akımında bozulma
2. Direkt miyokardiyal depresyon
3. Mitokondriyal disfonksiyon

Sepsise bağlı gelişen kontraktıl disfonksiyon klinikte biventriküler dilatasyon, EF'de geri dönüşümlü olabilecek azalma, sıvı resüsitasyonuna kan basıncı yanıtında azalma ve dolaşımdaki yüksek katekolamin seviyelerine rağmen kardiyak debinin iyileşmesinde yetersizlik olarak gözlenir<sup>7</sup>. Sol ventrikül (LV) sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu, sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu, biventriküler dilatasyon gibi bulgulardan bir veya daha fazlası gözlenebilir<sup>8</sup>.

## Monitörizasyon

Bilinç durumu, kapiller dolum zamanı, idrar outputu gibi klinik veriler dışında kalp hızı, kan basıncı, CO, SV gibi perfüzyon göstergesi hemodinamik parametrelerin ölçülmesi perfüzyon bozukluğunun hem tanınmasında hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Ancak unutulmamalıdır ki, perfüzyon göstergesi verilerin yanında diffüzyon göstergelerinin de değerlendirilmesi önemlidir.

## Kan Basıncı

Sol ventrikülün ritmik kontraksiyonu ile pulsatil arteriyel basınç oluşur<sup>9</sup>. Yeterli organ perfüzyonunu tanımlayan eşik kan basıncı değeri yoktur<sup>10</sup>. Organ kan akışının temel belirleyicisi arteriyel basınçtır ve ortalama arter basıncının uzun süreli <65 mmHg olması patolojiktir<sup>11</sup>. Arteriyel sistemin farklı noktalarında sistolik ve diyastolik basınçlar önemli miktarda değişkenlik gösterebilir. Santralden distale doğru gidildikçe arteriyel sistolik basınç artar, diyastolik basınç düşer; ancak ortalama kan basıncı sabit kalır<sup>12</sup>. Kan basıncı ölçümü invaziv ve noninvaziv yöntemler ile ölçülebilir.

## Noninvaziv Kan Basıncı Ölçümü

Ölçüm yönteminin temeli, oklüde edilen distal arterdeki transmural basıncı sıfır düzeyinde tutabilecek eksternal kan basıncı değerine dayanır<sup>13</sup>. Sfingomanometrik kan basıncı ölçümünde, kol etrafına sarılan bir manşon hava ile şişirilir, basınç altındaki arterin titreşimleri (Korotkoff sesleri) sistolik ve diyastolik basınçları verir. Maliyeti düşüktür ancak uygulayıcılar arasında tutarsızlık, ölçüm hataları ve özellikle kritik hastalarda oskültatuar seslerin duyulamaması gibi dezavantajları mevcuttur<sup>13</sup>. Manometreler civalı, aneroid ve elektronik (osilometrik) olmak üzere üç çeşittir. Güvenli olmaması nedeni ile civalı olan manometreler günümüzde kullanılmamaktadır<sup>12</sup>. Oskültasyon yöntemi ile kan basıncı ölçümlerinin doğru olabilmesi için uygun boyutta manşon kullanılmalıdır. Manşonun kauçuk kesesi ekstremitte çevresinin %80'ini kaplamalı ve manşon genişliği ekstremitte çapının %40'ı olmalıdır<sup>9</sup>. Olması gereken daha küçük olan manşon kan basıncının yanlış yüksek okunmasına neden olurken, büyük manşon kullanılırsa daha düşük değerler ölçülür. Doğru bir ölçüm yapılabilmesi için kauçuk borularda sızıntı olmamalı, bağlantılar hava geçirmez olmalı, steteskop temiz ve yüksek kaliteli olmalı ve kulaklıkları kulağa iyi otur-

malıdır. Manşon ve manometre arasındaki hortum uzunluğu en az 70 cm ve şişirme kaynağı ile manşon arasındaki uzunluk ise en az 30 cm olmalıdır<sup>14</sup>.

Osilometrik yöntemde ise Korotkoff seslerini stetoskoplara dinlemek yerine pulsatil kan akımının manşon içindeki oluşturduğu basınç salınımları manuel veya elektronik olarak ölçülür<sup>13</sup>. Elektronik yöntemde ise suprasistolik bir basınç değerine kadar şişirilen manşon içindeki osilometrik darbeler kaydedilirken, manşon yavaşça diyastolik bir basınca indirilir<sup>15</sup>. Otomatik monitörler osilasyonların amplitüdlerinin değiştiği basınçları mikroişlemci aracılığı ile algoritma kullanarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı (OAB) şeklinde gösterir<sup>9</sup>.

Ultrasonografik teknikte, manşonun altında brakial arterin üzerine yerleştirilen bir ultrason probu kullanır. Manşon söndüğünde, arter duvarının hareketi ultrasonda bir doppler faz kaymasına neden olur ve sistolik basınç olarak kaydedilir. Diyastolik basınç, arteriyel hareketin azalmasının meydana geldiği noktadır<sup>12</sup>. Doppler yöntemi ile sadece sistolik basınç güvenilir bir şekilde ölçülebilir<sup>9</sup>. Özellikle sol ventriküler destek cihazlarının kullanıldığı, pulsatil yerine sürekli akım sistemleri kullanan ekstrakorporeal sistemlerin kullanıldığı hastalarda bu teknik önem kazanmaktadır.

Arteriyel tonometri, yüzeysel bir arterin kısmen düzleşmesi için gerekli basıncı algılayarak atımdan atıma ölçüm sağlar. Arter üzerine yerleştirilen transdüser ile cilt arasındaki temas gerilimi lümen içindeki basıncı yansıtır. Hareket artefaktlarına duyarlı olması sebebi ile kullanımı sınırlıdır<sup>9</sup>. Ancak, kolay ölçülebilir olması ve çeşitli formülasyon hesapları ile invaziv yöntemler ile ölçülebilecek parametreleri sağladığı için kullanımı artmaktadır. Diğer bir yöntem de parmak klemp yöntemidir. Parmak etrafına sarılan küçük bir manşon ile arter kan basıncı sabit bir düzeyde tutulur. Sabit basıncı sağlamak için uygulanan manşon basıncı kan basıncını yansıtır. Ayrıca, arteriyel basınç dalga formunun elde edilebildiği bir klemp arter basıncını, CO'yu ve SVR'yi sürekli olarak izlemek için kullanılabilir. Ambulatuvar ortamlarda sürekli intra-arteriyel kan basıncı ölçümüne faydalı bir alternatif sağlar. Ancak kritik hastalarda güvenle kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır<sup>16</sup>.

## İnvaziv Kan Basıncı Ölçümü

İnvaziv-atımdan atıma arteriyel kan basıncı izlemi, kan basıncı ölçümü için doğru ve güvenilir olmasından dolayı altın standart olarak kabul edilir<sup>17</sup>. Arteriyel kateter yerleştirilmesi için yaygın olarak kullanılan anatomik bölgeler radial ve femoral arterlerdir. Daha az sıklıkla brakial, ulnar, aksiller, temporal, posterior tibial ve dorsalis pedis arterleri kullanılabilir<sup>18</sup>. Kolay teknik ve nadiren majör komplikasyonlarla ilişkili olması nedeni ile en sık radial arter tercih edilir<sup>19</sup>. İnvaziv arter basıncı izlemi için gerekli şartlar aşağıda belirtilmektedir<sup>20</sup>.

- I. İntra-arteriyel kanül
- II. İnfüzyon sistemi içeren line
- III. Transdüser

## IV. Mikroışlemci ve görüntü ekranı

## V. Sıfırlama ve kalibrasyon mekanizması

Basınç, intra-arteriyel kateterden kendisine bağlı olan transdüserle doğru iletilir. Transdüserde bulunan diyaframa ulaşan basınca yanıt olarak hacim değişikliği gerçekleşir ve bu durum elektrik sinyaline dönüşür<sup>13</sup>. Boru sistemi kristalloid sıvı ile doldurulur ve 300 mmHg'ya ayarlanmış basınç torbasına yerleştirilir. Basınç torbasının amacı sistemden arter içine sürekli bir sıvı sütunu sağlayarak arterden kateter ve transdüserle kanın geri akışını önlemektir. Solüsyonda heparin kullanımı heparine bağlı trombositopeniye yol açan antikor oluşumunu indükleyebileceğinden dolayı dikkat edilmelidir<sup>21</sup>. Ölçüm başlamadan önce, monitörün sıfırlama işlevi kullanılarak transdüserin sağ atriyum seviyesinde sıfırlanması gerekir. Transdüser vanası atmosfere doğru açılmalıdır. Sıfırlama, 0 mmHg'lık bir basınçta sıfır çizgisi olduğunda başarılı kabul edilir. Sonrasında vananın atmosfere kapatılması gerekir<sup>22</sup>.

Sistemdeki sıvının akışkanlığı, sistemin esnekliği ve akışkan ile boru sistemi arasındaki sürtünme ölçüm performansını belirler. Uygunsuz dinamik tepkiden kaynaklı artefaktlar arteriyel dalga biçimini önemli miktarda değiştirebilir. Sistemin sönümleme (damping) katsayısı, basınç salınımlarına karşı çıkan sürtünme kuvvetini belirler<sup>23</sup>. Düşük sönümleme aşırı sert hat ve transdüser arızasına bağlı olabilir<sup>24</sup>. İnfüzyon torba basıncının düşmesi, devrede hava kabarcıkları, kan pıhtılaşması, bağlantıların kesilmesi veya açılması ve kateterin bükülmesi veya tıkanması gibi faktörlerse aşırı sönümlü sinyale neden olur<sup>24</sup>. Monitörde uygun olmayan bir ölçeklendirme düşük veya aşırı sönümlü kan basıncı sinyalini taklit edebilir<sup>22</sup>. Düşük veya aşırı sönümlemeye ilişkin gözlenen hatalı sonuçlar **Tablo 9.1**'de belirtilmektedir.

**Tablo 9.1** Düşük veya aşırı sönümlemeye ilişkin gözlenen hatalı sonuçlar<sup>22</sup>

## Düşük sönümleme

- Sistolik kan basıncının fazla ölçülmesi (Dar bir tepe noktasına sahip sistolik basınç aşımı gözlemlenebilir)
- Diyastolik kan basıncının düşük ölçülmesi
- Nabız basıncı fazla ölçülmesi
- Derin dikrotik çentik
- Diyastolik aşamada fizyolojik olmayan salınımlar

## Aşırı sönümleme

- Sistolik kan basıncı daha düşük
- Diyastolik kan basıncı daha fazla
- Nabız basıncı daha düşük
- Dikrotik çentiğin kaybolması gibi durumlar gözlenmektedir.

Nabız dalgası amplifikasyonu fenomeni nedeniyle basınç dalgası aorttan daha periferik bir artere hareket ettiğinde aort kökünde kaydedilen dalga formuna göre daha yüksek bir sistolik kan basıncı, sistolik inmenin eğimi daha dik, diyastolik kan basıncı daha düşük ve dikrotik çentiğin daha geç gözlenebileceği unutulmamalıdır<sup>25</sup>.

## Elektrokardiyografi

Aritmi monitörizasyonu ve ST segment analizi, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler gibi ölümcül olabilen ritimlerin erken farkedilmesinin sağlanması hem de iskemik değişiklikleri olan hastalarda uyarıcı olmasından dolayı sürekli elektrokardiyografi izlemi yapılmalıdır<sup>13</sup>.

## Pulse Oksimetri

Farklı dalga boyundaki ışığın emilim miktarları analiz edilerek oksijen-hemoglobin ve deoksi-hemoglobin konsantrasyonları ve arteriyel kandaki hemoglobin oksijen saturasyonu belirlenir. Prob yerleşimi için probun çeşidine bağlı olarak en sık parmaklar, kulak memesi ve alın bölgesi tercih edilmektedir. Yapışkan olmayan sensörler ve harekete bağlı artefaktlar, hastanın titremesi, nöbet geçirmesi gibi durumlar hatalı ölçüme neden olabilir<sup>26</sup>. Hatalı ölçüme neden olan diğer durumlar maddeler halinde listelenmiştir<sup>13</sup>.

- Dishemoglobinemiler, methemoglobinin %6 değerini aşması, karboksihemoglobin
- Sentetik tırnak, tırnak cilası, koyu ten (düşük saturasyonu değerlerinde)
- Ortam ışığı (örneğin fiberoptik ışık kaynakları, floresan ışıklar, xenon lambalar)
- Metilen mavisi, indosiyanın yeşili, indigo kırmızısı gibi boya maddelerinin kullanılması
- İleri triküspid yetmezliği gibi venöz akışın pulsatil hale geldiği durumlar
- Yüksek şilomikron seviyeleri

## Solunum Monitörizasyonu

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda bazı solunum parametreleri rutin monitörize edilebilir. Bunun dışında solunum hızı, tidal volüm ve dakika ventilasyonu izlemi için impedans monitörleri, solunum indükleyici pletismografi kullanılabilir. İmpedans monitörleri; solunum sırasında toraka-oabdominal hareket ile ortaya çıkan EKG elektrotları arasındaki mesafe değişikliğine bağlı impedans değişikliklerini ölçerler. Bazı apne durumlarını tanıyamamaları ve olmadığı halde apne alarmı vermeleri gibi bazı başarısızlık durumları söz konusudur<sup>13</sup>.

## Vücut Sıcaklığı

Ölçüm yeri ve metoduna göre değişkenlik gösterebileceği unutulmamalı ve buna göre santral vücut sıcaklığı değerlendirilmelidir<sup>13</sup>. Vücut sıcaklığı ölçümü ile ilgili önemli hususlar **Tablo 9.2**'de görülmektedir.



**Tablo 9.2** Vücut sıcaklığı ölçümü için bölgeler ve dikkat edilmesi gereken hususlar<sup>13</sup>

Ölçüm yeri	Dikkat edilecek hususlar
Sublingual	Rahatsızlık verici, aralıklı ölçüm için uygun
Aksiller	Prob pozisyonunun sağlanması ve sürekliliği zor Doğruluğu ve önceliği en son bölge
Rektal	Kor sıcaklığı için altın standart bölge Sıcaklık değişimlerine daha geç cevap verir.
Özefageal	Rektal sıcaklıktan 0.6 C daha düşüktür Distal özefagus anatomik yakınlık nedeni ile ısı değişimine en hızlı yanıt veren bölgedir
Timpanik	Yoğun bakım için özel tasarlanmış termometreler kullanılmalıdır
Temporal arter	Komplikasyonu yoktur
Mesane	Foley sondaya yerleştirilmiş özel bir prob ile ölçüm yapılabilir. Diğer bölgelere göre daha kullanışlı
Santral dolaşım	Pulmoner arter kateteri üzerindeki termistör ile ölçüm yapılabilir. Kor sıcaklığı için altın standarttır

## Kardiyak Fonksiyon Değerlendirilmesi

Sepsisin erken döneminde intravasküler hacmin yerine konması, kalp debisinin artırılması, oksijen iletiminin artırılması ve doku oksijenasyonunun iyileştirilmesi amacıyla sıvı resüsitasyonu ilk basamak tedavidir. Ancak ilk resüsitasyondan sonra hastaların sadece %50'si kalp debisinde artış ile yanıt verir. Bazı hastalarda volüm artışı ortalama sistemik dolum basıncını ve sağ atriyal basıncı aynı ölçüde artırır, dolaşısıyla venöz dönüş ve kardiyak output artmaz. Sıvı yanıtılığının belirlenmesi ve resüsitasyonun yeterli düzeyde olması hastalarda hem organ perfüzyonunu korumak hem de aşırı resüsitasyona bağlı sıvı birikmesini önlemek adına oldukça önemlidir.

Sıvı durumunun ve sıvı yanıtılığının değerlendirilmesinde statik ve dinamik ölçüm yöntemleri mevcuttur. Santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner arter basınç ölçümleri geleneksel olarak kullanılan statik yöntemlerdir (Tablo 9.3) ve sırasıyla sağ ve sol ventrikül önyükünü belirlemek amacıyla kullanılırlar. Transpulmoner termodilüsyon yöntemiyle ölçülen parametreler ve ekokardiyografik olarak ölçülen diyastol sonu ventriküler hacim de ön yükü değerlendirmek için kullanılan diğer yöntemlerdir<sup>27</sup>. Özellikle ön yük ölçümleri tek seferlik bir ölçümse yanlış yorumlanabileceği

**Tablo 9.3** Statik ölçüm yöntemleri<sup>28</sup>

- Santral venöz basınç (CVP)
- Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı (PAOP)
- Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı (LVEDP)
- Sol Ventrikül Diyastol Sonu Alanı (LVEDA),
- Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi (LVEDV),
- Global End-diyastolik Hacim (GEDV),
- Vena Cava İnfior (VCI) Çapı

için tedavi yönetiminde kullanımı kısıtlıdır. Tek bir ölçümdense terapötik müdahale sonrası bu parametrelerdeki değişikliklerin değerlendirilmesi daha faydalı olabilir<sup>28</sup>. Bu yüzden atım hacmini artırmak için ek sıvı ihtiyacını değerlendirmek amacıyla dinamik ölçümlerin kullanılması önerilmektedir.

Dinamik ölçümlerin amacı mekanik ventilasyona bağlı intratorasik basınçta meydana gelen değişikliklerin venöz dönüş ve kardiyak output üzerindeki etkisini belirlemektir<sup>29</sup>. Dinamik ölçümlerde ek sıvı uygulanarak veya uygulanmadan sıvı yanıtılığı değerlendirilebilir; bolus intravenöz sıvının (yani <30 dakikada 500 mL) veya pasif bacak kaldırma testinin hızla uygulandıktan hemen sonra kalp debisinin arttığı gözlemlenir<sup>29-31</sup>. Ya da kardiyak outputun ölçülemediği mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda end-tidal CO<sub>2</sub> ölçümleri kullanılabilir<sup>32</sup>. Günümüzde farklı dinamik ölçüm yöntemleri mevcuttur. Dinamik ölçüm yöntemleri **Tablo 9.4**'te görülmektedir<sup>33-35</sup>. Sıvı yanıtılığından bahsedebilmek için kardiyak debide en az %10'luk artış olması beklenir<sup>29</sup>.

**Tablo 9.4** Dinamik ölçüm yöntemleri<sup>28</sup>

- Arteriyal hat ile  
Nabız basıncı varyasyonu (PPV)  
Sistolik basınç varyasyonu (SPV)  
Stroke volüm varyasyonu (SVV)
- Özefageal doppler ile aortik akış varyasyonu
- Ekokardiyografik yöntemlerle;  
Aortik kapak hizasında akım hızı değişikliği ( $\Delta V$  peak)  
Vena kava distansibilite veya kollapsibilitesi
- Fonksiyonel testler  
Fluid challenge  
Pasif bacak kaldırma  
End-ekspiratuvar ve end-inspiratuvar oklüzyon testi

## Statik Yöntemler

### Santral Venöz Basınç (CVP)

CVP sağ ventrikülü genişleten diyastolik kuvvetlerin bir tahmini olarak kullanılabilir. Bununla birlikte CVP kalbin ön yükü ile ilgisi olmayan diğer faktörlerden etkilenir ve yalnızca anlık ön yük değerini yansıtır. Ayrıca ölçüm cihazının sıfırlanması ve seviyelendirilmesi ile ilgili teknik problemler veya triküspit kapakta problemler var ise doğru bir ölçüm sağlayamaz<sup>36</sup>.

CVP ölçüm yöntemi;

- Sağ atriyal basıncın ölçümü aksiller, subklavyen, internal juguler veya brakial ven yoluyla yerleştirilen santral venöz kateterler aracılığıyla gerçekleştirilir.
- Ölçüm vena cava süperiorda sağ atriyum içinde veya yakınından elde edilir<sup>37</sup>.

- Geleneksel olarak, transdüser supin pozisyonda mid-aksiller hat ile dördüncü interkostal boşluk arasındaki kesişme noktasında (triküspit kapak hizası) seviyelendirilir<sup>38</sup>.

CVP, özellikle vena cava superiordan ölçülmüş ise tanımlanmış bileşenlere sahiptir. 'a' dalgası, kalp döngüsündeki ilk pozitif dalga ve sinüs ritminde ise atriyal kasılma ile oluşturulur. Yüksekliği atriyumun kasılma kuvvetine ve atriyum, sağ ventrikül ve yukarı akış damarlarının kompliyansına bağlıdır. İkinci pozitif dalga, 'c' dalgasıdır. Daha küçük ve görülmesi daha zordur. Sağ ventrikül kasılmasının başlangıcında triküspit kapağın atriyuma bombeleşmesi ve venöz dönüşten gelen bir yansıma dalgasının aniden kapanan triküspit kapağa çarpmasıyla oluşur. Üçüncü pozitif dalga 'v' dalgasıdır. Ventriküler sistol sırasında atriyumun doldurulmasıyla üretilir. 'v' dalgasının büyüklüğü, esas olarak atım başına kalbe dönen hacmin miktarı ve sağ atriyum ve yukarı akımlı venöz damarların kompliyansı ile belirlenir. Triküspit kapak yetersiz olduğunda, yetersiz akım da 'v' dalgasının boyutuna katkıda bulunur<sup>36</sup>.

Mekanik ventilatör desteğinde olan hastalarda uygulanan pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) kardiyak basıncın daha fazla ölçülmesine neden olur<sup>39</sup>. CVP ölçümü için hastayı ventilatörden ayırmak hemodinamik instabiliteye neden olabileceği için önerilmez ancak mekanik ventilatöre bağlı bu hata göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir<sup>36</sup>. CVP'nin transmural basınç ve damar distensibilitesindeki değişikliklerden etkilenen intravasküler bir basınç olduğu ve perikardiyal, intratorasik ve karın içi basınç, PEEP, vasküler direnç ve uyumluluk, kan hacmi ve kardiyak pompa işlevindeki değişikliklerin tümünün CVP'yi etkilediği unutulmamalıdır<sup>40</sup>. Pozitif basınçlı mekanik ventilatör altında standart hedef değeri yaklaşık 8-12 mmHg'dir. Ancak CVP normal bir aralıkta (8-12 mm Hg) olduğunda sıvı uyarısına yanıtı tahmin etme yeteneği sınırlıdır ve sıvı resüsitasyonunda tek başına CVP kullanımı artık önerilmemektedir. Mekanik ventilatöre bağlı olmayan hastada CVP değerinin 6 mmHg üzerinde çıkması doku ve organ perfüzyonunu azaltır<sup>(41,42)</sup>.

### Pulmoner Arter Kateteri (PAK)

Sistemik oksijen sunumu ve kardiyak performans hakkında önemli bilgiler sunar ve hemodinamik monitorizasyonda altın standard kabul edilmesine rağmen, invaziv olması ve sağkalım üzerinde faydası olmaması nedeniyle günümüzde çok az durumda kullanılmaktadır<sup>43</sup>. Jeremy Swan tarafından tanımlanan pulmoner arter kateterinin uç kısmında bulunan şişirilebilir balon ile yüzdürme yöntemi kullanılarak sağ kalbe oradan pulmoner artere ilerletilerek yerleştirilir. Sağ atriyum içine açılan proksimal lümen ve pulmoner arter seviyesinde açılan distal lümen olmak üzere iki lümeden oluşur. Kateter ucundaki termistör kalp debisinin ölçümünde rol alır. Pulmoner arter kateterinin balonu pulmoner kapillerde şişirildiğinde kan akımı durur ve bu durumda kama basınç, sol atriyum basıncı ve pulmoner kapiller basınca eşittir. Mitral kapakta herhangi bir anormallik yoksa kama basıncı aslında sol ventrikülün end-diyastolik basıncını göstermektedir<sup>43</sup>. Kana göre daha soğuk olan solüsyon sağ atriyumda bulunan

proksimal lümeninden enjekte edilir. Kalp içerisinde kan ile karışır. Soğuyan kan pulmoner artere ulaşır ve kateter ucundaki termistörden geçer. Termistöre ulaşan kanın sıcaklığına göre sıcaklık-zaman eğrisi oluşturulur ve kardiyak debi monitör aracılığı ile hesaplanır. Sıcaklık-zaman eğrisinde, eğri altında kalan alan kalp debisini gösterir<sup>43</sup>. PAK aracılığı ile ölçülen ve hesaplanabilen hemodinamik değişkenler;

- *Santral venöz basınç; kateterin proksimal lümeninden ölçülür.* Triküs pit yetmezliği yok ise santral venöz basınç end-diyastolik sağ ventrikül basıncına eşittir (RVEDP)<sup>43</sup>.
- *Pulmoner arter kama basıncı (PAWP);* Normal değerleri 6-12 mmHg civarındadır. Mitral kapak disfonksiyonu yoksa sol ventrikülün end-diyastolik basıncını gösterir<sup>43</sup>.
- *Kardiyak indeks hesaplanması;* Termodilüsyonel olarak ölçülen kalp debisinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edilir. Normal değerleri 2,4-4,2 L/dk/m<sup>2</sup>'dir<sup>43</sup>.
- *Stroke indeksi;* Ölçülen kardiyak debinin kalp hızına bölünmesi ile elde edilir. Sistolik fonksiyonun performansını yansıtır. Normal değerleri 20-40 mL/m<sup>2</sup>'dir.
- *Sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI);* Sistemik basınç ile akım arasındaki ilişkinin ölçüsüdür. SVRI kardiyak indeks ile ters orantılıyken OAB-CVP farkıyla doğru orantılıdır.  $SVRI = (OAB - CVP) / CI$  şeklinde ölçülür. Ölçü birimi Wood (mmHg/L/dk/m<sup>2</sup>), 80 ile çarpılarak dynes sn<sup>-1</sup> cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> olarak değiştirilebilir<sup>43</sup>.
- *Pulmoner vasküler direnç indeksi (PVRI);* Pulmoner arter basıncı ile PAWP arasındaki farkın kardiyak indekse bölünmesi ile hesaplanır. Akciğerdeki kan akımı ile basınç arasındaki ilişkinin ölçümüdür, Wood birimi ile ifade edilir<sup>43</sup>.  $PVRI = (PAP - PAWP) / CI$
- *CaO<sub>2</sub>;* Hemoglobinin oksijen doygunluğu SaO<sub>2</sub>, arteriyel kanın ise CaO<sub>2</sub> olarak ifade edilir.  $CaO_2 = (1,3 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$  formülü ile hesaplanır.
- *DO<sub>2</sub>;* Arteriyel kandaki oksijen taşıma oranı DO<sub>2</sub> şeklinde ifade edilir.  $DO_2 = CI \times CaO_2$  yani,  $DO_2 = CI \times (1,3 \times Hb \times SaO_2)$  formülü ile hesaplanır.
- *VO<sub>2</sub>;* Sistemik kapiller düzeyinde dokular tarafından alınma oranıdır,  $VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2)$  yani,  $VO_2 = CI \times 1,3 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)$  formülü ile hesaplanabilir.
- *SvO<sub>2</sub>;* Miks venöz kandaki oksihemoglobin doygunluğudur.
- *Oksijen ekstraksiyon oranı (O<sub>2</sub>ER);* Mikrodolaşımdaki oksijen alımı ile dağıtımının oranıdır.  $O_2ER = (VO_2 / DO_2) \times 100$  şeklinde hesaplanır. Normal değeri %30±5 civarındadır<sup>43</sup>.
- *Fick prensibi;* Kardiyak debi ölçümü için altın standart bir yöntem olmasına rağmen şok durumundan ziyade daha çok kalp kateterizasyon laboratuvarlarında kullanılır<sup>44</sup>.  
 $CO = VO_2 / (CaO_2 - SvO_2)$  formülü ile hesaplama sağlar.

## Statik Ekokardiyografik Ölçümler

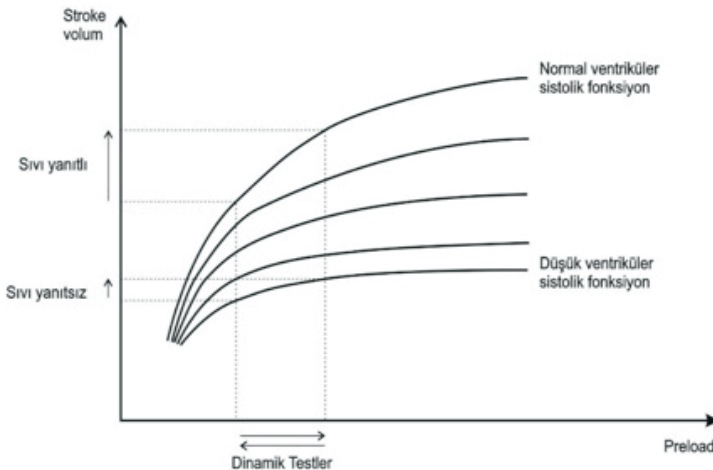
İnvaziv bir yöntem olan pulmoner arter kateteri ile yapılan basınç ölçümlerini, noninvaziv olması nedeni ile ekokardiyografik olarak gerçekleştirmek daha avantaj-

lıdır. Bazı durumlarda transözefageal ekokardiyografi (TEE) tercih edilebilir ancak sıklıkla transtorasik ekokardiyografi (TTE) kullanılır<sup>45</sup>. CVP, ekokardiyografik olarak tahmin edilebilir. Her ne kadar septik şoklu hastalarda vena cava inferior çapının sıvı yanıtını öngörmeye başarısız olduğu gösterilmiş olsa da özellikle spontan solunum yapan hastalarda VCI çapı ile CVP tahmini arasında yüksek bir korelasyon mevcuttur<sup>45,46</sup>. Sol atriyum basıncının göstergesi olan PAOP'a benzer şekilde ekokardiyografik olarak doppler mitral akış E/A oranı, pulmoner venöz akış, doku Doppler (E/e' oranı) veya renkli kodlanmış Doppler (E/Vp oranı) kullanılabilir<sup>45</sup>. Ön yük ölçüsü olarak RV ve LV diyastolik çapı veya alanı kullanılabilir bir ölçüm olsa da mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda LV çok küçük ve hiperkinetik olmadıkça sıvı yanıtının yararlı bir öngörücüsü olmadığı gösterilmiştir<sup>34</sup>.

## Fonksiyonel Dinamik Testler

### Sıvı Yükleme

Sıvı yanıtılığı tahmininde sıklıkla kullanılan yöntemdir<sup>31</sup>. Yaklaşık 500 mL veya 6-8 mL/kg sıvı bolusu 10-15 dakika içinde verilir<sup>47</sup>. Sıvı bolusundan önce ve sonra ölçülen kalp debisinde %10'un üzerinde değişiklik varsa sıvı yanıtılığı söz konusudur. Popüler bir yöntem olmasına rağmen gün içinde tekrarlı değerlendirilmesi gerektiğinde volüm yüküne neden olabilir<sup>48</sup>. 'Mini fluid challenge' ise 100-150 mL'lik sıvının 10 dakikalık infüzyonu ile kalp debisinde daha küçük miktarda değişiklik (yaklaşık %5) beklenir, ancak bu değişikliğin saptanması zor olabilir<sup>49</sup>. Sıvı yükleme durumunda esas amaç verilen sıvı ile hastada SV artışı sağlamak ve eş zamanlı olarak santral venöz basınç üzerinde venöz dönüşü azaltacak bir artış sağlamamaktır. **Şekil 9.1**'de gösterildiği üzere hastalara dinamik uygulanan testler ile sıvı vererek veya sıvı vermeye eş değer manevralarla SV'daki değişiklikler izlenir. Yeterli miktarda SV artışının sağlanamaması, hastanın Frank-Starling eğrisinde üst sınırlarda olduğunu yansıtabilir.



**Şekil 9.1** Frank Starling eğrisi, dinamik testler<sup>48</sup>.

### Pasif Bacak Kaldırma (passive leg rasing: PLR)

Pasif bacak kaldırma (PLR), venöz kanın bacaklardan intratorasik kompartmana geçişini indükleyerek sağ ve sol ventriküler ön yükte geçici artışa neden olur<sup>50</sup>. PLR, sağ kalbe doğru yaklaşık 300 mL venöz kan aktararak sıvı yüklemesini taklit eder. Böylece hastaya ek sıvı uygulanması gerekmez ve meydana gelen hemodinamik değişiklikler hızla geri döndürülebilir<sup>51,52</sup>. Yatak başında kolayca uygulanabilen bu yöntem aşırı hacim yüklenmesine neden olmaz<sup>53</sup>. PLR ile indüklenen aortik kan akışındaki değişikliklerin, spontan solunum çabaları veya aritmiler varlığında bile mekanik ventilasyondaki hastalarda önyük tepkisini yüksek oranda öngörebilir olması sıvı resüsitasyonu yönetiminde daha fazla hasta grubunda kullanılmasını sağlar<sup>54</sup>.

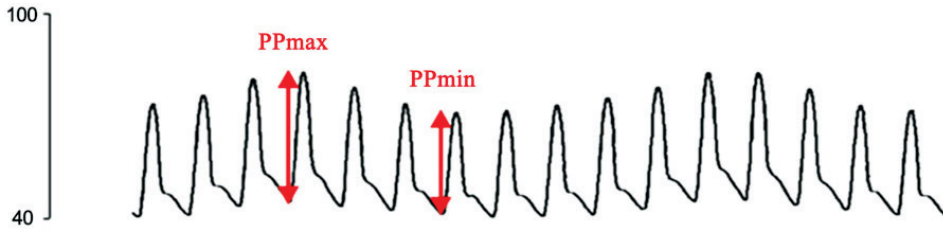
PLR, 45° oturur pozisyondan başlatılır. Bacak kaldırmayla birlikte gövde yatay duruma getirilir ve bacaklar 45° pozisyonda yukarı kaldırılır<sup>51</sup>. Verilen hemodinamik yanıt kan basıncı ölçümü ile değil, doğrudan kalp debisi ölçümü ile değerlendirilmelidir. PLR etkisi bir dakika içinde kaybolacağından kısa süreli ve geçici değişiklikleri tespit edebilen kalp debisini ölçüm yöntemleri tercih edilmelidir<sup>54</sup>. Arteriyel nabız kontur analizi, ekokardiyografi, özofagus doppler veya hacim klempi gibi gerçek zamanlı kardiyak output izleyen teknikler kullanılabilir<sup>55</sup>. Ayrıca mekanik ventilasyon durumunda kalp debisindeki değişiklikleri yansıtan end-tidal karbondioksitteki değişikliklerde değerlendirilebilir<sup>32</sup>. Nabız basıncında PLR kaynaklı değişiklikler, daha düşük tahmin yeteneği ile uygun bir alternatif olabilir<sup>56</sup>. PLR tamamlandıktan sonra yarı yatar pozisyonda, başlangıç değerine dönüp dönmediğini kontrol etmek için CO tekrar ölçülmelidir. Test sırasında eşlik eden ağrı, öksürük, rahatsızlık ve uyanmaya bağlı adrenerjik stimülasyon testin hatalı yorumlanmasına neden olabilir. CO artışına kalp hızında önemli bir artış eşlik ediyor ise yanıtıcı sempatik stimülasyondan şüphelenilmelidir. Testin güvenilirliğini arttırmak için test öncesinde sekresyonlar aspire edilmeli, uyanık hastalar önceden bilgilendirilmeli ve hastanın bacakları manuel kaldırılmamalı, yatağı ayarlayarak yapılmalıdır<sup>57</sup>.

### End Ekspiratuar Oklüzyon Test

Bu yöntemde, otopeep ölçümüne benzer şekilde mekanik ventilatörde 15-30 saniye ekspirasyon bekletilir ve intratorasik basınçta meydana gelen düşüş venöz dönüşün artmasına sebep olur<sup>58</sup>. Eğer sıvı yanıtılığı mevcutsa kalp debisinde kısa süreli artış gözlenir. Ancak bu süre kısa olduğu için kardiyak output ölçümünden ziyade kardiyak output izleme tekniği kullanılmalıdır<sup>59</sup>.

### Nabız Basıncı Varyasyonu (Pulse pressure variation: PPV)

Nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki farktır. Dar bir nabız basıncı, hipovolemik veya kardiyojenik şok gibi durumlar gibi düşük bir kalp debisi ile ilişkiliyken geniş nabız basıncı, septik veya anafilaktik şok gibi yüksek bir kalp debisi ile ilişkilidir<sup>60</sup>. PPV ise nabız basıncının maksimum ve minimum değerleri arasında-



**Şekil 9.2** Pulse pressure varyans (PPV) değerlendirilmesi<sup>61</sup>.

ki farkın bu iki değerlerin ortalamasına oranıdır ve yüzde olarak ifade edilir<sup>61</sup>. Günümüzde çoğu hemodinamik monitör, PPV'nin otomatik hesaplanmasına izin verir<sup>62</sup>. PPV ölçümü spontan solunumu olmayan ve aritmisi olmayan mekanik olarak ventile edilen hastalar için geçerlidir ( $PPV = (PP_{max} - PP_{min}) / PP_{ort} \times 100$ ).

PPV kullanımı kolay olmasına rağmen spontan solunum, kardiyak aritmiler, sağ ventrikül disfonksiyonu ve abdominal basıncın artmış olduğu hastalarda yanlış yüksek ölçülebilir. Tidal volüm 8 mL/kg'dan daha az ise PPV'nin sıvı yanıtılığını öngörme açısından duyarlılığı azalır. Yine de PPV değeri %12'nin üzerinde ise sıvı yanıtılılığı mevcuttur. Düşük tidal volüme benzer şekilde düşük akciğer kompliyansı (<30 mL/cm H<sub>2</sub>O), yüksek solunum hızı gibi durumlarda da PPV daha düşük olarak değerlendirilebilir<sup>62</sup>. Diğer bir değerlendirme yönteminde ise 'Tidal volüm challenge' manevrasında, 1 dakika boyunca tidal volüm 6 mL/kg'dan 8 mL/kg'a geçici olarak artırılır ve PPV değişim oranı değerlendirilir. Delta PPV değeri %3,5'in üzerinde ise sıvı yanıtılılığı mevcuttur<sup>63</sup>.

### Stroke Volüm Varyasyonu (SVV)

Stroke volüm, ekokardiyografik olarak sol ventrikül çıkış yolu basıncı, doppler ile aynı yerde aortik kan akım hızının ölçülmesi ile hesaplanabilir. En az bir mekanik solunum üzerinden art arda yapılan stroke volüm ölçümleri ile SVV belirlenebilir. Nabız kontur aygıtları ile SVV hesaplanabilir ancak disritmili hastalarda mümkün değildir<sup>64</sup>. Arteriyal basınç eğrisinin devamlı analizi ile atımdan atıma stroke volüm hesaplanırken solunum döngüsü ile gerçekleşen değişiklikler belirlenir.  $SVV = (SV_{max} - SV_{min}) / SV_{ort} \times 100$  formülü ile hesaplanabilir. Eğer SVV %13'ten az ise verilecek sıvılara CO yanıtı olmayacaktır, bu nedenle sıvı yüklenmesinden kaçınmak gerekecektir<sup>65</sup>.

SVV ve PPV gibi hemodinamik parametreler, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıvı tedavisi için yol göstericidir. Mekanik ventilasyon ile kardiyovasküler sistem ve akciğerlerin spesifik etkileşimleri, SVV ve PPV'nin döngüsel değişimine sebep olur böylece bu parametreler CO ve oksijen dağıtımını artırmak için ideal stratejinin belirlenmesinde rol oynar<sup>66,67</sup>. Mekanik olarak ventile edilen hastada inspi-rasyon sırasında intratorasik basıncın artması, kardiyak ön yükte geçici bir azalmaya ve sonuç olarak geçici olarak azalmış bir stroke volüme yol açar. Bu fenomen, hi-

povolemik hastalarda arteriyel basınç izleminde dalgalı varyasyonlar olarak sıklıkla gözlemlenebilir<sup>68</sup>.

### Dinamik Arteriyel Elastans

PPV veya SVV gibi tek taraflı bir yöntem ile sıvı yanıtı olarak değerlendirilen bir hastada sıvı uygulanmasının, vazomotor tonus yetersiz ise hemodinamik bir iyileşme sağlamayabileceği bu yüzden de dinamik arteriyel elastans adı verilen PPV/SVV oranının ( $Ea_{dyn}$ ) kullanılması önerilmiştir. PPV/SVV oranı düşük ise sıvı tedavisine kan basıncı yanıtı olmayacağından vazopressör tedavinin tercih edilmesi gerektiği öngörülmektedir. Ancak  $Ea_{dyn}$  klinik kullanılabilir bir parametre olduğunu doğrulamak için daha büyük çalışmalar gerekmektedir<sup>69,70</sup>.

### Sistolik Basınç Varyasyonu (SPV)

Bir mekanik soluk süresince maksimum ve minimum sistolik basınçlar arasındaki fark (dUp ve dDown toplamı) sistolik basınç değişimi (SPV) olarak adlandırılır<sup>71</sup>. Ekspirasyon sonu duraklaması sırasındaki sistolik arter basıncının değeri, SPV'nin delta yukarı (dUp) ve delta aşağı (dDown) bileşenlerini ölçmek için bir referans basınç olarak kullanılır. Ekspirasyon sonu duraklaması sırasındaki sistolik basınç ile maksimum sistolik basınç arasındaki fark dUp'ı tanımlar. Ekspirasyon sonu duraklaması sırasındaki sistolik basınç ile minimum sistolik basınç arasındaki fark dDown'ı tanımlar<sup>72</sup>. Sedatize ve mekanik ventilasyon desteğindeki sepsisli hastalarda yapılmış olan bir çalışmada dDown bileşeni hacim yüklemesine verilen yanıtın hassas bir göstergesi olabileceği gösterilmiş olmasına rağmen dDown'ın arteriyel elastansa bağlı olmasından dolayı ön yükü değerlendiremeyeceği bildirilmiştir<sup>72</sup>.

### Pleth Variability Index (PVI)

Pleth değişkenlik indeksi, belirli bir süre boyunca maksimum ve minimum pletismografik dalga biçimi genliklerini ölçer ve ikisi arasındaki farkı hesaplar<sup>73</sup>. PPV, SVV'ye benzer şekilde sıvı yanıtılığı için eşik PVI değerleri %10 ile %15 arasındadır<sup>74</sup>  $PVI = [(PI_{max} - PI_{min}) / PI_{maks}] \times 100$ .

Dolaşım yetmezliği veya vazoaktif ilaçlara bağlı sempatik tonus değişiklikleri küçük damarların genişleyebilirliğini ve proksimal ven basıncını değiştirir. Dolayısıyla pletismografik dalgaların amplitüdünde meydana gelen değişiklikler atım hacmi ile ilişkili olmayabilir ve PVI solunum varyasyonu, sıvı yüklemesine hemodinamik yanıtı tahmin etmekte başarısız olabilir. Ayrıca vazokonstriksiyon, pletismografik sinyalin kalitesini değiştirebilir ve PVI'nın doğru hesaplanmasını bozabilir<sup>75</sup>.

## Minimal İnvaziv Yaklaşımlar

Pulmoner arter kateterizasyonuna bağlı aritmi, pulmoner enfarktüs, enfeksiyon, pulmoner emboli ve pulmoner arter rüptürü gibi komplikasyonlar nedeni ile daha az invaziv yöntemlerin kullanımı artmaktadır<sup>76</sup>.



## Nabız Kontür Aygıtları (Tablo 9.5)

Arteriyel basınç dalgasında diyastol sonundan ventrikül ejeksiyonuna kadar sistolik alanı ölçen algoritmalar aracılığı ile CO, stroke volüm, SVV ve PPV gibi ölçümlere olanak sağlayan cihazlardır<sup>9</sup>.

**Tablo 9.5** Nabız kontür aygıtları<sup>77</sup>

- FloTrac-Vigileo (Edwards Lifesciences),
- PiCCO (Pulsion Medical Systems)
- LiDCO (LiDCO Ltd., Londra, İngiltere)

Kardiyak output ölçümleri, indikatör bir maddenin enjeksiyonundan sonra kan akım hızına bağlı olarak dilüsyona uğrama hızına dayanarak gerçekleştirilir<sup>78</sup>. The FloTrac (Edwards Life Science) cihazında sonraki ölçümler için kalibrasyon gerekmez ancak transpulmoner dilüsyon veya lityum termodilüsyonunda sonraki ölçümler için dilüsyon nedeni ile tekrar kalibre edilmeleri gerekir<sup>9</sup>.

## Transpulmoner Termodilüsyon (PiCCO)

PiCCO monitörü sıvı yanıtını tahmin etmek için dinamik parametreleri kullanır. Hem stroke volüm hem de PPV hesaplayarak sıvı yanıtılığının tahmininde yol göstericidir. Santral kateter ve merkezi artere yerleştirilen termistör içeren arteriyel kateter kullanılarak termodilüsyon prensibine göre ölçüm yapılır<sup>9</sup>. Kan basıncı bölgeler arasında farklılık gösterebilir ve ciddi vazokonstriksiyon durumunda radial kan basıncı, aortik kan basıncını olduğundan daha düşük yansıtabilir dolayısıyla CO yanlış düşük ölçülür<sup>79</sup>.

Soğuk indikatör madde santral kateter aracılığı ile vena kava superiora enjekte edilir ve kalp akciğerler boyunca geçtikten sonra termistördeki ısı değişikliği kaydedilir. Matematiksel analizler ve termodilüsyon eğrisi ile hem indikatör maddenin geçiş süresi hem de ekspanzyonel azalma zamanı ve böylece CO hesaplanır (Tablo 9.6)<sup>80</sup>. Kardiyak output ve ortalama geçiş süresi ile intratorasik termal volüm (ITTV) belirlenir. Kardiyak output ve iniş eğrisi ile pulmoner termal volüm (PTV) hesaplanır. ITTV ile PTV arasındaki fark ise global end-diastolik volümdür (GEDV). Dört kalp odasının aynı anda diyastolik fazda olduğu durumunu varsayan varsayımsal bir hacimdir. GEDV, intratorasik kan hacmi (ITBV) ile ilişkilidir.  $ITBV = GEDV \times 1,25$  formülü ile hesaplanabilir. Sıvı yanıtını tahmin etmek için dinamik indeksler kadar iyi olmasa da, normal sinüs ritmine sahip bir hastanın atriyal fibrilasyona girmesi ve bununla birlikte dinamik parametreleri izleme yeteneğini kaybetmesi gibi özel durumlarda yardımcı olabilir<sup>78</sup>. PiCCO ile hesaplanabilen diğer bir değer ise ekstrasvasküler akciğer sıvı hacmidir (ELW). Formülü ise  $ELW = ITTV - ITBV$  şeklindedir. ELW, 10 mL/kg 'dan daha az olmalıdır. ELW artışı volüm yükünü düşündürür. Bireyselleştirme için GEDV ve ELW vücut yüzey alanına endekslenir ve GEDI ve ELWI elde edilir.

**Tablo 9.6** PiCCO ölçümünde değerlendirme<sup>78</sup>

Preload belirteçleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GEDI (Global end-diaistolik volüm indeksi) – 680-800mL/m<sup>2</sup></li> <li>• İntra-thorasik kan hacmi indeksi (ITBI) – 850-1000mL/m<sup>2</sup></li> <li>• Stroke volüm varyansı (SVV)</li> </ul>
Afterload
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI) – 1700-2400 dyn.sn.cm<sup>-5</sup>.m<sup>2</sup></li> </ul>
Kardiyak fonksiyon
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiyak indeks (CI) &gt; 3,0 L/min/m<sup>2</sup></li> <li>• Pulse kontur kardiyak indeks (PCCI) – 3,0-5,0 L/dk/m<sup>2</sup></li> <li>• Global ejeksiyon fraksiyonu (GEF) – %25-35</li> </ul>
Akciğer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstravasküler akciğer sıvı hacmi indeksi (ELWI) 3-7mL/kg</li> </ul>

## Boya Dilüsyonu, LiDCO

İndikatör madde olarak indosiyanın yeşili veya lityum kullanılır<sup>81</sup>. LiDCO sisteminde küçük bir miktar lityum klorür sisteme enjekte edilir. Sağ kalp, pulmoner dolaşım, sol kalp ve aorttan geçerken venöz kanla karışır ve arteriyel kataterdeki lityum duyarlı elektrot ile lityum konsantrasyonundaki zaman içinde azalma miktarı ölçülür. Termidilüsyon eğrisi yerine boya-indikatör madde eğrileri oluşturulur, eğri altında kalan alan hesaplanarak CO ölçülebilir<sup>9</sup>. Yapılabilir ölçümlerin sayısı, lityum birikimi nedeniyle sınırlıdır. Ancak kesin sayı belirtilmemiştir. Üreticiye göre ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalar ve gebeliğin ilk üç aylık dönemindeki hastalar için kontrendikedir. Bazı kas gevşetici infüzyonların varlığında ve elektrot kayması gibi durumlar hatalı ölçümlere neden olabileceği için kullanımı tartışmalıdır<sup>81,82</sup>.

## Flo-Trac

Arteriyel basınç dalga biçimi üzerinden CO'yu sürekli hesaplayabilir. Boy, kilo, yaş ve cinsiyet gibi bireysel demografik verileri kullanarak vasküler kompliyansı belirler ve arteriyel dalga formunu buna göre analiz eder (83,84). Vigileo-FloTrac sistemi intraoperatif hedefe yönelik tedavi ve sıvı yönetimi için kullanılmıştır. Özellikle yüksek veya düşük sistemik vasküler direnci olan hastalarda CI ölçümleri güvenilir olmayabilir<sup>85</sup>.

## Özefageal Doppler

Özefagus doppler ile inen aortadaki kan akışı eş zamanlı izlenerek hem inotropik ilaçların hem de hacim replasmanının neden olduğu CO değişiklikleri tahmin edilebilir (86-88). Doppler, aorttaki kan akım hızının saptanmasını sağlar.

*Alan x Uzunluk = Hacim* formülü ile inen aortadaki SV hesaplanır. İnen aortadaki output değeri kardiyak outputun yaklaşık olarak %70'idir<sup>9</sup>. Özefagus doppler probu kör yerleştirildiği için doğru konumlandırma önemlidir<sup>89</sup>. Sürekli izlem ile te-

davi yanıtına verilen hemodinamik değişiklikler hızla farkedilebilir. Aynı zamanda pulmoner arter kateterine göre enfeksiyon riski daha azdır ancak pozisyon ile yeniden konumlandırma ve kalibrasyon gerekliliği ve yüksek maliyet gibi dezavantajları mevcuttur<sup>13</sup>.

## Torasik Biyoempedans

Toraks içerisindeki kan akımının neden olduğu elektrik akımı ölçülerek SV tahmini sağlayan noninvaziv bir yöntemdir. Cilt üzerine yapıştırılan elektrotlar intratorasik kan damarları ve kalpte kan akımına bağlı oluşan elektrik akımı, toraksın elektrik empedansının (alternatif akıma uygulanan direnç) sürekli kaydedilmesini ve kardiyak döngü sırasındaki varyasyonları, SV ve kalp debisinin hesaplanmasını sağlar. Sistolda intratorasik kan hacmindeki azalma empedanstaki geçici bir artışa neden olurken, diyastol sırasında toraksın elektriksel empedansında azalma meydana gelir<sup>90</sup>.

- Kalp hızı, kan basıncı, sol ventrikül ejeksiyon süresi (LVET), Pre-ejeksiyon periyod (PEP), intratorasik sıvı içeriği, velosite indeksi, akselerasyon indeksi gibi ölçümler yapılabilir<sup>90</sup>.
- SV ve CO, SVR, sistolik zaman oranı (PEP/LVET), sol ventrikül work indeks hesaplanabilir<sup>90</sup>.

Aort kapak hastalığı, geçirilmiş kardiyak cerrahi, torasik sempatik sinir disfonksiyonu olanlarda güvenilirlik düşüktür<sup>9</sup>.

## Endotrakeal Elektriksel Biyoempedans (ECOM)

Geleneksel torakal biyoempedans cihazlarına göre asendan torakal aort düzeyinde, sistolik ve diyastolik empedans varyasyonlarının ölçülmesi daha az artefakt nedeni ile daha güvenilirdir. Özel tasarlanmış endotrakeal tüp üzerine yerleştirilmiş gümüş elektrotlar vasıtasıyla aort empedansındaki sistolik ve diyastolik değişikliklerin 3 boyutlu olarak kaydedilmesini ve kalp debisinin sürekli izlenmesini sağlar<sup>90</sup>.

## Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografik inceleme, kardiyak yapı ve fonksiyonu hakkında temel bir değerlendirme sağlarken, gelişmiş ekokardiyografi miyokardiyal fonksiyon ve hemodinami hakkında bilgi verir. Üç boyutlu, renkli veya spektral doppler, doku doppler görüntüleme, miyokardiyal strain ekokardiyografi, speckle-tracking ekokardiyografi ve miyokardiyal kontrast ekokardiyografi gibi modaliteler de mevcuttur<sup>91</sup>. Özellikle görüntülenmek istenen bölgeye göre farklı prob yerleşimleri mevcuttur (Tablo 9.7).

**Tablo 9.7** TTE aracılığı ile değerlendirilen yapılar ve görüntü seçimi<sup>92</sup>

<b>Sol ventrikül</b>	Parasternal uzun aks Parasternal kısa aks Apikal 4 boşluk	Sol ventrikül boyutu ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi
<b>Sağ ventrikül</b>	Subkostal Apikal 4 boşluk	Sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi
<b>Aort kapak</b>	Apikal 5 boşluk Parasternal kısa aks	Aort kapak değerlendirilmesi
<b>Vena cava inferior</b>	Subkostal	Hipovolemi varlığının değerlendirilmesi
<b>Plevra</b>	Lateral veya ön toraks duvarı	Efüzyon, pnömotoraks varlığının değerlendirilmesi
<b>Perikard</b>	Parasternal uzun aks Parasternal kısa aks apikal 4 boşluk Subkostal	Perikardiyal sıvı

Ekokardiyografi, septik şokta meydana gelen vazopleji, hipovolemi, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül yetmezliği gibi dolaşım yetmezliği nedenlerini ayırt etmekte önemli bir araçtır<sup>93</sup>. Şok hastalarında birinci basamak değerlendirme yöntemi olarak ekokardiyografi önerilmektedir<sup>94</sup>.

Sepsiste ekokardiyografik değişiklikler;

- Sol ventrikül dilatasyonu
- Sol/sağ ventrikül sistolik/diyastolik disfonksiyonu
- Ventriküler çıkış obstrüksiyonu
- Kapak problemleri (fonksiyonel/endokardit)

## Kardiyak Boşlukların Değerlendirilmesi

Hem sistol hem de diyastol sonunda azalmış sol ventrikül çapı, hipovolemi göstergesidir<sup>95</sup>. Düşük sistemik vasküler rezistans veya azalmış ventriküler dolum durumlarında sol ventrikül çapı sadece sistol sonunda azalmıştır. Normal değerleri; LVEDV 62-150 ml erkek / 46-106 ml kadın LVESV 21-61 ml erkek / 14-42 ml kadın. Sıvı yanıtını izlemek için hem RV hem de LV iç çapları seri olarak ölçülebilir ventrikül iç çapı (LVID) erkek 4,2-5,9 cm / kadın 3,9-5,3 cm'dir<sup>96</sup>.

## Doppler ile Mitral Akış Ölçümleri

Diyastolik disfonksiyonu belirlemek için mitral kapakta, erken (E) ve geç (A) diyastolik tepe hızları kullanılır. Erken diyastolik fazda sol atriyum-sol ventrikül gradyanı, mitral E dalgası ile temsil edilir ve E dalgası ön yüke bağlıdır. Geç diyastolik dönemde ise bu gradyan A dalgası ile temsil edilir. Mitral akış hızları (E dalgası, A dalgası, DT; deceleration time ve E/A oranı), TTE ile apikal 4 boşluk görünümünde ve PulseWave

(PW) doppler kullanılarak ölçülür. Normal diyastolik fonksiyon için E/A oranı 1-1,5, DT < 160 ms'dir<sup>97</sup>.

PW ile ölçülen mitral kapak hızları (E ve e'), diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde hassas bir yöntemdir. Ekspirasyon sonunda, sistolik ve diyastolik hızlar ölçülür. Mitral anülüste en yüksek erken hız, e' ile ifade edilir. Diyastolik fonksiyonları değerlendiren diğer testlere göre yüke daha az bağlı olduğu gösterilmiştir<sup>95</sup>. E/e' ölçümü, kalp yetmezliği riski taşıyan hastalarda sıvı tedavisine rehberlik etmek için sol atriyal basıncı gösteren güvenilir bir yöntemdir<sup>98</sup>. En iyi e' ölçümü TEE ile mid-özofageal 4 boşluk veya TTE ile apikal 4 boşluk görünümünde gerçekleştirilir<sup>95</sup>. Normal ve anormal dolum basınç tahminleri için E/e' <8 ve >15 olduğunda güvenilirdir<sup>99</sup>.

## SV, CO ve SVR Hesaplamaları

PW Doppler kullanılarak, RV çıkış yolu (RVOT) veya LV çıkış yolu (LVOT) kullanılarak SV hesaplanabilir. Kalp hızı ile SV çarpımı kardiyak outputu verir<sup>95</sup>.

\*VTI (hız-zaman integrali); bir sistol sırasında kırmızı kan hücrelerinin katettiği mesafeyi temsil eder,

\*RVOT veya LVOT kesit alanı

*Atım hacmi (veya akış) = Kesit alanı (cm<sup>2</sup>) × VTI (cm) formülü ile hesaplanabilir.*

**Tablo 9.8** B mod ve Doppler ile LVOT alanı-SV-kardiyak indeks hesaplanması<sup>95</sup>

LVOT alanı = 0,785 x Aort kapak çapı
SV=LVOT alanı x VTI
Stroke volüm indeksi (SVI) = SV / Vücut yüzey alanı
Kardiyak indeks = SVI x Kalp hızı

CO = SV × kalp hızı olduğundan hem sağ hem de sol taraflı CO, tıbbi tedavilerden önce ve sonra noninvaziv olarak ölçülebilir. Sağ ventrikül için parasternal kısa aks görünümü, sol ventrikül için apikal beş odalı veya uzun aks görünümü kullanılarak TTE'de hesaplanır. TEE kullanılacaksa derin transgastrik uzun aks görünümü tercih edilir<sup>95</sup>.

Sistemik vasküler rezistans için;  $SVR = OAB-RAP/CO$  formülü kullanılır ve *dyn-sn/cm<sup>5</sup>* birimine dönüştürmek için 80 ile çarpılır. Doğru olması için LVOT ölçümü, aort kapağının hemen altında yapılmalıdır<sup>100</sup>.

Mekanik ventilasyon sırasında LV atım hacmindeki solunum değişikliklerinin analizi, TTE veya TEE sırasında hız-zaman integrali (VTI) doppler analizi ile tahmin edilebilir. Sıvı yanıtılılığı için,

SVV'nin %10'un altındaki değerler negatif prediktif değere sahiptir. %12-14'lük varyasyon gri bir alanı temsil eder ve diğer belirteçlerin kullanılması önerilmektedir<sup>101</sup>.

## Vena Kava İnférieur (VCI) Çapı ve Değişkenliği

Konveks veya kardiyak sektör prob ile subsifoid alandan, sağ atriyal bileşke ve hepatic venlerin birleştiği yeri içeren VCI'nin uzun eksenli görünümü elde edilir. VCI çap ölçümü hepatic venlerin birleştiği yerin 1 cm kaudalinden alınır<sup>102</sup>. Spontan solunumda VCI çapı, sağ atriyal basınç (RAP) ile ilişkiliyken mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, düşük korelasyon söz konusudur.<sup>103</sup>

VCI çapı <12 mm ise sağ atriyum basıncının 5 mmHg'dan düşük olduğu varsayılabilir. Spontan solunumda RAP ≤10 mmHg olduğu değerler için VCI çapının eşik değeri 2 cm'dir. Bununla birlikte, VCI çapı <10 mm olması ek sıvı ihtiyacını gösterir<sup>103</sup>. Mekanik ventilasyon sırasında intratorasik basınçtaki artış nedeniyle VCI dilate bir görünüme sahiptir<sup>103</sup>. Kontrollü ventilasyonda, VCI çapı, inspirasyonda genişler ekspirasyonda azalır. Spontan solunumda inspirasyon sırasında VCI çapındaki azalma (*kollapsibilite indeksi*) ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında çaptaki artış (*distansibilite indeksi*) miktarına göre sıvı yanıtılığı değerlendirilebilir. Solunum varyasyonunun olmaması sıvıya yanıtız olduğunu düşündürür<sup>103</sup>. Pozitif bir test için; distansibilite indeksinin >%12-%18 olması veya kollapsibilite >%40-%50 olması sıvı yanıtılığı olarak değerlendirilir<sup>104,105</sup>.

İdeal vücut ağırlığına göre 8 ml/kg veya daha düşük tidal volüm ve 5 cmH<sub>2</sub>O PEEP ile ventile edilen hastalarda distansibilite indeksinin sıvı yanıtını öngörme açısından duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir<sup>103</sup>. VCI distansibilite indeksi için aşağıdaki formül kullanılırsa, %18'lik bir varyasyon eşiği kullanılır<sup>106</sup>.

$$\text{Distansibilite indeksi} = (\text{Maksimum} - \text{minimum } \dot{V}C) / \text{Minimum } \dot{V}C \times 100 (\%)$$

$$\text{Kollapsibilite indeksi} = (\text{Maksimum} - \text{minimum } IVC) / \text{Maksimum } IVC \times 100 (\%)$$

Tidal hacmi 8 ml/kg'dan az ve PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O'nun üzerinde olan hastalarda distansibilite indeksi ve spontan solunum yapan hastalarda kollapsibilite indeksi, sıvı duyarlılığını doğru şekilde öngöremezler (103, 107).

## Vena Kava Süperior (VCS) Değişkenliği

VCS, transtorasik ekokardiyografi ile görüntülenmesi zordur ancak transözefageal ekokardiyografi ile uzunlamasına 90-100 derecelik açıyla görüntülenebilir. Pozitif basınçlı ventilasyonda VCS'da kısmen kollaps meydana gelir. VCS kollapsibilite indeksi =  $100 \times (D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min}$  formülü ile hesaplanabilir. %36 üzerinde değişiklik olması sıvı yanıtılığını göstermektedir. Tüm ekokardiyografik parametreler arasında, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda VCS varyasyonu en doğru parametredir, gri bölge bölgedeki hastalar için uygun bir yaklaşımdır<sup>108</sup>.

## Pulmoner Hız Zaman İntegrali (PulmVTI)

Sağ ventrikül çıkış yolu parasternal ve subkostal pozisyonda, ekokardiyografik olarak ölçülür. Pulmoner hız-zaman integralinin ( $\Delta$ PulmVTI) solunum değişkenliği, me-

kanik ventilasyon tarafından indüklenen CO varyasyonunu tahmin edebilir ve sıvı yanıtılığı olan hastaları ayırt edebilir<sup>109,110</sup>.

## Kapnografi

Kapnometri, karbondioksit (CO<sub>2</sub>) konsantrasyonlarının ölçümü ve sayısal gösterimi kapnografi ise zamana karşı çizilen karbondioksit konsantrasyonunun grafik gösterimidir<sup>111</sup>. 'Mainstream kapnograf' olarak tanımlananlar solunum devresi içindeki sensörler ile, 'Sidestream kapnograf' ise solunum devresi içinden örnekleme yaparak ayrı bir sensör aracılığıyla ölçüm sağlar<sup>112</sup>. Mekanik ventilasyon ayarları sabitken sıvı yanıtılığı olan hastalarda özellikle pasif bacak kaldırma testine yanıt olarak ETCO<sub>2</sub> değerlerinde artış gözlenir. Sıvı yanıtılığını belirlemek için kullanılabilir noninvaziv bir yöntemdir<sup>113</sup>. Sıvı yanıtılığı olan hastalarda pasif bacak kaldırma ile kardiyak indekste %15'lik bir artış, ETCO<sub>2</sub>'de %5'lik bir artışa neden olur<sup>114</sup>.

## CO<sub>2</sub> Geri Soluma

Kısmi CO<sub>2</sub> geri soluma tekniği non-invazivdir, eş zamanlı ve sürekli kardiyak output izlemi sağlayabilir<sup>115</sup>. Fick prensibine dayanan bu yöntemde, endotrakeal tüp ile ventilatör arasına yerleştirilen geri soluma devresi CO<sub>2</sub> geri solunmasını sağlar. CO<sub>2</sub> sensörü, hava akış monitörü ve pulse oksimetri kullanılır. Geri soluma öncesinde ve sonrasında VCO<sub>2</sub> ölçümü yapılır. Kalp debisinin değişmediği göz önünde bulundularak Fick denklemi ile hesaplanan başlangıç ve geri soluma sonundaki değerler karşılaştırılır. Geri soluma sonrasında (genellikle 50 saniye) ETCO<sub>2</sub> değişiklik oranı CO hakkında bilgi verir. Ancak sıvı ve vazopressör tedavisini yönlendirmek için geri soluma tekniği tavsiye edilmez<sup>116</sup>.

## Doku Oksijenizasyonu ve Mikrodolaşımı Değerlendirme

Klinik deneyler dışında, doku perfüzyonunu doğrudan ölçmek mümkün değildir. Terapötik müdahaleleri yönlendirmek amacıyla global oksijen ekstraksiyonu ve doku hipoksisini temsil eden, yatak başı kullanılabilir belirteçler mevcuttur. Santral venöz oksijen saturasyonu, venöz-arteriyel karbondioksit farkı, laktat ve kapiller dolulum süresi, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda potansiyel resüsitasyon hedefleri olarak önerilmiştir.

## SvO<sub>2</sub>- ScvO<sub>2</sub>

SvO<sub>2</sub>, pulmoner arter kateteri ile alınan miks venöz oksijen saturasyonudur. Normal değerleri %65-75'tir. SvO<sub>2</sub> değerinin %65'in altında olması düşük kalp debisi ve anemi gibi oksijen sunumunun azaldığı durumlarda gözlenir. %75'in üzerinde olması ise ciddi sepsis veya septik şokta hücre hasarına bağlı dokularda oksijen kullanılmamasından kaynaklanır. ScvO<sub>2</sub>, vena kava superiora yerleştirilen kateterden alı-

nan kandaki oksijen saturasyonudur. Şok durumunda, SvO<sub>2</sub> yerine kullanılmaktadır. ScvO<sub>2</sub> ortalama %7 daha düşüktür. Sepsis, kardiyojenik şok ve kalp yetmezliğinde daha belirgin fark mevcuttur. Sepsis veya septik şok mevcut ise ScvO<sub>2</sub> %70'in üzerinde tutulmalıdır<sup>117</sup>. Düşük ScvO<sub>2</sub>, oksijen sunumu ve resüsitasyonun yetersiz olduğunu yansıtmaktadır<sup>118</sup>. Normal üstü değerler, mikrodolaşım şantına veya sepsis kaynaklı mitokondriyal disfonksiyona bağlı yetersiz oksijen alımı olarak yorumlanmalıdır<sup>119</sup>.

### CO<sub>2</sub> gap

Arteriyel ve santral venöz kan örneklemesinde venöz-arteriyel CO<sub>2</sub> farkının hesaplanması CO'nun yeterliliğinin iyi bir göstergesidir. Normalde ≤ 6 mmHg'dir, > 6 mmHg ise yetersiz doku perfüzyonunu gösterir. Doku oksijenasyonunu iyileştirmek için CO'nun yükseltilmesi gerektiğini öngörebilir. Artmış PCO<sub>2</sub> farkı ile beraberinde düşük ScvO<sub>2</sub> değerleri yetersiz kontraktiletiyi gösterir<sup>120</sup>.

## Near İnfrared Spektroskopi (NIRS), Doku Oksijen Saturasyonu (StO<sub>2</sub>)

Oksijenize ve deoksijenize hemoglobinin farklı absorpsiyon özelliklerine dayanan, dokulardaki venöz oksijen doyumunu ölçmeye yarayan noninvaziv bir tekniktir. Doku oksijen saturasyonu (StO<sub>2</sub>) ölçümleri, farklı popülasyonlarda doku hipoperfüzyonunu değerlendirmek için çalışılmıştır<sup>121</sup>. StO<sub>2</sub>, arter ve kapillerdeki oksijen doyumunu gösterir ancak dokudaki kanın çoğunu venler oluşturur. Bu yüzden StO<sub>2</sub> değeri aslında venöz oksijen doyumunu gösterir ve oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin dolaylı bir göstergesidir. Ancak cilt rengi, doku kalınlığı, doku içeriği gibi faktörlerden etkilendiği unutulmamalıdır<sup>43</sup>.

## Laktat Klirensi

Laktat, doku hipoperfüzyonu veya hipoksisine bağlı gelişen anaerobik metabolizmayı yansıttığından sepsis ve septik şokta resüsitasyon hedefi olarak kullanılması önerilmektedir<sup>122</sup>. Farklı zamanlarda alınan iki kan örneğinden laktat konsantrasyonundaki değişikliğin hesaplanmasından elde edilen laktat klirensi kolay erişilebilir bir yöntemdir<sup>123</sup>. Kan laktat seviyesinin normal değeri <2mmol/L'dir ve 4 mmol/L üzerindeki laktat seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir. 24 saat içinde normal seviyelere inen hastalarda ölüm oranı en düşüktür, 48 saat içinde düzelmeyen hastalarda ise ölüm oranı artmaktadır. Sepsis tanısından sonraki ilk 6 saatte laktat klirensinin %10'dan fazla olması sağ kalımı arttırmaktadır<sup>43</sup>. Sıvı resüsitasyonunun kendi başına laktat seviyeleri üzerinde seyreltici bir etkisi olabileceği buna bağlı yanlış pozitif bir iyileşme sinyali olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, diğer hemodinamik indekslerle birlikte değerlendirmek önemlidir<sup>117</sup>.



## Sonuç

Uluslararası 'Sepsiste Sağlık Kampanyası' (Surviving Sepsis Campaign) kılavuzuna, sepsise bağlı hipoperfüzyon tedavisinde;

- Resüsitasyona hemen başlanması,
- İlk 3 saat içinde en az 30 mL/kg intravenöz kristalloid sıvı verilmesi,
- Hemodinamik durumun sık sık yeniden değerlendirilerek ek sıvı uygulanması,
- Sıvı yanıtını tahmin etmek için statik değişkenler yerine dinamik değişkenlerin kullanılması önerilmektedir.

Yine tedavi yönetiminde;

- Vazopresör gerektiren septik şoklu hastalarda ortalama arter basıncı hedefinin >65 mm Hg olması,
- Resüsitasyon hedefi olarak, hipoperfüzyona bağlı laktat artışı olan hastalarda laktatın normale getirilmesi önerilmektedir<sup>124</sup>.

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESİCM) tarafından dolaşım şok ve hemodinamik izlem için önerileri (Tablo 9.9) listelenmiştir.

**Tablo 9.9** Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESİCM) sirkülatuar şok için hemodinamik izlem önerileri<sup>28</sup>

- Şokun ilk aşamasında, santral venöz kateter ve arteriyel kateter takılması ve ayrıca kardiyak yapı ve işlevi değerlendirmek için mümkün olan en kısa zamanda ekokardiyografi yapılması önerilir.
- İlk tedaviye yanıt veren hastalarda rutin kalp debisi ölçümü önerilmez.
- İlk tedaviye yanıt vermeyen hastalarda sıvılara veya inotropılara yanıtı değerlendirmek için kalp debisi ve SV ölçülmesi önerilir.
- Ekokardiyografi, şokta kardiyak fonksiyonun sıralı değerlendirilmesi için kullanılabilir.
- Şok hastalarında pulmoner arter kateterinin rutin kullanımı önerilmez.
- Özellikle akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkili şiddetli şok mevcutsa transpulmoner termodilüsyon veya pulmoner arter kateterizasyonu kullanımı önerilir.
- Daha fazla invaziv cihazlar yerine daha az invaziv cihazların kullanılması tavsiye edilir.

## Kaynaklar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315: 801-10.
2. Michail M, Brown AJ. Physiology of the normal heart. *Medicine*. 2018; 46: 427-30.
3. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.
4. Starling EH. The Linacre lecture on the law of the heart. Longmans, Green, & Company, 1918.
5. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345: 588-95.
6. Habimana R, Choi I, Cho HJ, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care*. 2020; 35: 57-66.
7. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011; 1: 6.
8. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87: 620-8.

9. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology 5th edition. McGraw-Hill Education, 2013.
10. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical care medicine*. 2000; 28: 2729-32.
11. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Critical Care*. 2005; 9: 566.
12. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiology clinics*. 2010; 28: 571-86.
13. Irwin RS, Rippe JM. Irwin and Rippe's intensive care medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
14. Booth J. A short history of blood pressure measurement. SAGE Publications, 1977.
15. Forouzanfar M, Dajani HR, Groza VZ, et al. Oscillometric Blood Pressure Estimation: Past, Present, and Future. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2015; 8: 44-63.
16. .
17. Prys-Roberts C. CARDIOVASCULAR MONITORING IN PATIENTS WITH VASCULAR DISEASE. *British Journal of Anaesthesia*. 1981; 53: 767-76.
18. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, et al. Surgical and patient risk factors for severe arterial line complications in adults. *Anesthesiology*. 2016; 124: 590-97.
19. Scheer BV, Perel A, Pfeiffer UJ. Complications of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical Care*. 2002; 6: 199-204.
20. Ward M, Langton JA. Blood pressure measurement. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain*. 2007; 7: 122-26.
21. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 252-61.
22. Saugel B, Kouz K, Meidert AS, et al. How to measure blood pressure using an arterial catheter: a systematic 5-step approach. *Critical Care*. 2020; 24: 172.
23. Gardner RM. Direct blood pressure measurement-dynamic response requirements. *Anesthesiology*. 1981; 54: 227-36.
24. Ortega R, Connor C, Kotova F, et al. Use of Pressure Transducers. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: e26-e26.
25. Hamilton W, Dow P. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1938; 125: 48-59.
26. Ortega R, Hansen CJ, Elterman K, et al. Pulse oximetry. *N Engl J Med*. 2011; 364: e33-e36.
27. Marik PE, Monnet X, Teboul J-L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of intensive care*. 2011; 1: 1-9.
28. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2014; 40: 1795-815.
29. Cecconi M, Singer B, Rhodes A. The fluid challenge. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011. 2011: 332-39.
30. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock: thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesthesia & Analgesia*. 1979; 58: 124-32.
31. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Critical care medicine*. 2006; 34: 1333-37.
32. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive care medicine*. 2013; 39: 93-100.
33. Michard F, Chemla D, Richard C, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; 159: 935-39.
34. Feissel M, Mangin I, Ruyer O, et al. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. 2001; 119: 867-73.
35. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, et al. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Critical Care*. 2005; 9: 1-7.
36. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? *Current Opinion in Critical Care*. 2015; 21: 369-75.

37. Latham HE, Rawson ST, Dwyer TT, et al. Peripherally inserted central catheters are equivalent to centrally inserted catheters in intensive care unit patients for central venous pressure monitoring. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012; 26: 85-90.
38. Tobin MJ. *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw-Hill, 1998.
39. Teboul J-L, Pinsky MR, Mercat A, et al. Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. *Critical care medicine*. 2000; 28: 3631-36.
40. Gelman S, Warner DS, Warner MA. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008; 108: 735-48.
41. Eskesen T, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive care medicine*. 2016; 42: 324-32.
42. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 2014; 40: 1795-815.
43. Marino PL. *Marino's the ICU book*. 2017.
44. Funk DJ, Moretti EW, Gan TJ. Minimally Invasive Cardiac Output Monitoring in the Perioperative Setting. *Anesthesia & Analgesia*. 2009; 108: 887-97.
45. Levitov A, Marik PE. Echocardiographic Assessment of Preload Responsiveness in Critically Ill Patients. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 2012: 819696.
46. Feissel M, Michard F, Faller J-P, et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive care medicine*. 2004; 30: 1834-37.
47. Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2017; 21: 1-12.
48. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of intensive care*. 2016; 6: 1-11.
49. Biais M, de Courson H, Lanchon R, et al. Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology*. 2017; 127: 450-56.
50. Rutlen DL, Wackers FJ, Zaret BL. Radionuclide assessment of peripheral intravascular capacity: a technique to measure intravascular volume changes in the capacitance circulation in man. *Circulation*. 1981; 64: 146-52.
51. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, et al. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive care medicine*. 2009; 35: 85-90.
52. Boulain T, Achard J-M, Teboul J-L, et al. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest*. 2002; 121: 1245-52.
53. GAFFNEY FA, BASTIAN BC, THAL ER, et al. Passive Leg Raising Does Not Produce a Significant or Sustained Autotransfusion Effect. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1982; 22: 190-93.
54. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill\*. *Critical Care Medicine*. 2006; 34: 1402-07.
55. Bubenek-Turconi SI, Craciun M, Miclea I, et al. Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesthesia & Analgesia*. 2013; 117: 366-72.
56. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36: 1475-83.
57. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015; 19: 18-18.
58. Monnet X, Osman D, Ridet C, et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical care medicine*. 2009; 37: 951-56.
59. Enev R, Krastev P, Abedinov F. Prediction of fluid responsiveness: a review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2021; 35: 1147-55.
60. Sivakorn C, Schultz MJ, Dondorp AM. How to monitor cardiovascular function in critical illness in resource-limited settings. *Current Opinion in Critical Care*. 2021; 27: 274-81.
61. Teboul J-L, Monnet X, Chemla D, et al. Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; 199: 22-31.
62. Auler Jr JO, Galas F, Hajjar L, et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2008; 106: 1201-06.

63. Myatra SN, Monnet X, Teboul J-L. Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation. *Critical Care*. 2017; 21: 1-6.
64. Michard F, Teboul J-L. Respiratory changes in arterial pressure in mechanically ventilated patients. *Yearbook of intensive care and emergency medicine 2000*: Springer, 2000.
65. Marx G, Cope T, McCrossan L, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2004; 21: 132-38.
66. Marik PE, Baram M. Noninvasive hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 2007; 23: 383-400.
67. Drvar Z, Pavlek M, Drvar V, et al. [Stroke volume and pulse pressure variation are good predictors of fluid responsiveness in sepsis patients]. *Acta Med Croatica*. 2013; 67: 407-14.
68. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28: 392-98.
69. Kelly RP, Ting C-T, Yang T-M, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992; 86: 513-21.
70. Zhou X, Pan W, Chen B, et al. Predictive performance of dynamic arterial elastance for arterial pressure response to fluid expansion in mechanically ventilated hypotensive adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Intensive Care*. 2021; 11: 119.
71. Perel A, Pizov R, Gross D, et al. THE SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIATION IS A SENSITIVE INDICATOR OF HYVOLEMIA IN VENTILATED DOGS SUBJECTED TO GRADED HEMORRHAGE. *Critical Care Medicine*. 1986; 14: 382.
72. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al. Systolic Pressure Variation as a Guide to Fluid Therapy in Patients with Sepsis-induced Hypotension *Anesthesiology*. 1998; 89: 1313-21.
73. Liu T, Xu C, Wang M, et al. Reliability of pleth variability index in predicting preload responsiveness of mechanically ventilated patients under various conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*. 2019; 19: 67.
74. Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, et al. Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007; 106: 1105-11.
75. Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, et al. Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2012; 110: 207-13.
76. Domino KB, Bowdle TA, Posner KL, et al. Injuries and liability related to central vascular catheters: a closed claims analysis. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2004; 100: 1411-18.
77. Bein B, Renner J, Scholz J, et al. Comparing different methods of cardiac output determination: a call for consensus. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2006; 23: 710.
78. Oren-Grinberg A. The PiCCO Monitor. *International Anesthesiology Clinics*. 2010; 48: 57-85.
79. Marik PE. Noninvasive Cardiac Output Monitors: A State-of-the-Art Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013; 27: 121-34.
80. Weyland A, Buhre W, Hoeft A, et al. Application of a transpulmonary double indicator dilution method for postoperative assessment of cardiac index, pulmonary vascular resistance index, and extravascular lung water in children undergoing total cavo-pulmonary anastomosis: preliminary results in six patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1994; 8: 636-41.
81. Linton RAF, Band DM, Haire KM. A NEW METHOD OF MEASURING CARDIAC OUTPUT IN MAN USING LITHIUM DILUTION. *British Journal of Anaesthesia*. 1993; 71: 262-66.
82. Jonas MM, Tanser SJ. Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. *Current Opinion in Critical Care*. 2002; 8: 257-61.
83. Langewouters G, Wesseling K, Goedhard W. The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *Journal of biomechanics*. 1985; 18: 613-20.
84. Manecke GR. Edwards FloTrac™ sensor and Vigileo™ monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Review of Medical Devices*. 2005; 2: 523-27.
85. Suehiro K, Tanaka K, Funao T, et al. Systemic vascular resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac output and tracking cardiac output changes. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111: 170-77.

86. Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Medicine*. 2004; 30: 2060-66.
87. VALTIER B, CHOLLEY BP, BELOT J-P, et al. Noninvasive Monitoring of Cardiac Output in Critically Ill Patients Using Transesophageal Doppler. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998; 158: 77-83.
88. Cariou A, Monchi M, Joly L-M, et al. Noninvasive cardiac output monitoring by aortic blood flow determination: Evaluation of the Sometec Dynemo-3000 system. *Critical Care Medicine*. 1998; 26: 2066-72.
89. Lefrant J, Bruelle P, Aya A, et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 1998; 24: 347-52.
90. Fellahi J-L, Fischer M-O. Electrical Bioimpedance Cardiography: An Old Technology With New Hopes for the Future. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014; 28: 755-60.
91. Vallabhajosyula S, Pruthi S, Shah S, et al. Basic and Advanced Echocardiographic Evaluation of Myocardial Dysfunction in Sepsis and Septic Shock. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2018; 46: 13-24.
92. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, et al. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2004; 21: 700-07.
93. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 168: 1270-76.
94. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care*. 2018; 24: 309-15.
95. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28: 40-56.
96. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005; 18: 1440-63.
97. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016; 17: 1321-60.
98. Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, et al. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011; 4: 927-34.
99. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000; 102: 1788-94.
100. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, et al. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive care medicine*. 2007; 33: 1125-32.
101. Miller A, Mandeville J. Predicting and measuring fluid responsiveness with echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2016; 3: G1-G12.
102. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior Vena Cava Percentage Collapse During Respiration Is Affected by the Sampling Location: An Ultrasound Study in Healthy Volunteers. *Academic Emergency Medicine*. 2010; 17: 96-99.
103. Long E, Oakley E, Duke T, et al. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2017; 47: 550-59.
104. Charron C, Caille V, Jardin F, et al. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Current Opinion in Critical Care*. 2006; 12: 249-54.
105. Vegas A, Denault A, Royse C. A bedside clinical and ultrasound-based approach to hemodynamic instability - Part II: bedside ultrasound in hemodynamic shock: continuing professional development. *Can J Anaesth*. 2014; 61: 1008-27.
106. Feissel M, Michard F, Faller J-P, et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine*. 2004; 30: 1834-37.

107. He F, Li X, Thapa S, et al. Evaluation of volume responsiveness by pulse pressure variability and inferior vena cava collapsibility index at different tidal volumes by mechanical ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019; 52.
108. Bégot E, Repešé X, Prat G, et al. Évaluation comparative des indices échocardiographiques de précharge-dépendance chez les patients en défaillance circulatoire: étude prospective multicentrique HE-MOPRED. *Anesthésie & Réanimation*. 2015; 1: A139-A40.
109. Gavaud A, Nguyen LS, Caubel A, et al. Respiratory Variability of Pulmonary Velocity-Time Integral As a New Gauge of Fluid Responsiveness For Mechanically Ventilated Patients in the ICU\*. *Critical Care Medicine*. 2019; 47: e310-e16.
110. Brown DJ, Knight DH, King RR. Use of pulsed-wave Doppler echocardiography to determine aortic and pulmonary velocity and flow variables in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*. 1991; 52: 543-50.
111. Barash PG. *Clinical anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
112. Kerslake I, Kelly F. Uses of capnography in the critical care unit. *Bja Education*. 2017; 17: 178-83.
113. Young A, Marik PE, Sibole S, et al. Changes in End-Tidal Carbon Dioxide and Volumetric Carbon Dioxide as Predictors of Volume Responsiveness in Hemodynamically Unstable Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013; 27: 681-84.
114. Monnet X, Teboul J-L. End-tidal carbon dioxide and arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test: reply to Piagnerelli and Biston. *Intensive care medicine*. 2013; 39: 1165-65.
115. Jaffe MB. Partial CO<sub>2</sub> Rebreathing Cardiac Output – Operating Principles of the NICO™ System. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 1999; 15: 387-401.
116. Jaffe MB. Partial CO<sub>2</sub> rebreathing cardiac output—operating principles of the NICO™ system. *Journal of clinical monitoring and computing*. 1999; 15: 387-401.
117. Virág M, Leiner T, Rottler M, et al. Individualized Hemodynamic Management in Sepsis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11: 157.
118. Pope JV, Jones AE, Galeski DF, et al. Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Medicine*. 2010; 55: 40-46.e1.
119. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical Care Medicine*. 1999; 27: 1369-77.
120. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive care medicine*. 2016; 42: 211-21.
121. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac Output Monitoring: An Integrative Perspective. In: Vincent J-L, ed., *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.
122. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304-77.
123. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. MULTICENTER STUDY OF EARLY LACTATE CLEARANCE AS A DETERMINANT OF SURVIVAL IN PATIENTS WITH PRESUMED SEPSIS. *Shock*. 2009; 32: 35-39.
124. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017; 43: 304-77.

# Sepsisin Mikrobiyolojik Tanısı

Bölüm  
10

141

YEŞİM BEŞLİ • DİLEK YEŞİM METİN • BANU SANCAK

Sepsis tanısında ve tedavinin planlanmasında enfeksiyon odağının belirlenmesi ve enfeksiyon etkeninin tanımlanması en kritik aşamadır. Bu amaçla anamnez alınması, fizik muayene ve radyolojik incelemelerin yanı sıra enfeksiyon odağının ve etkeninin belirlenmesine yönelik yapılacak olan mikrobiyolojik tanı testleri tedavinin hedefe yönelik planlanmasına ve hastanın prognostik değerlendirmesine olanak sağlayacaktır<sup>1</sup>.

Enfeksiyona yol açan etkenin saptanmasında, laboratuvarında yapılacak tanı testi-ne uygun klinik örneğin seçilmesi, alınması ve laboratuvara ulaştırılması en önemli aşamadır<sup>1</sup>.

## Sepsis Tanısında Klinik Örnekler

Sepsiste en yaygın izole edilen mikroorganizmalar bakteriler olup bunu mantarlar ve virüsler izlemektedir. Sepsis; solunum, üriner, gastrointestinal sistem enfeksiyonları ya da intravasküler kateter ile ilişkili enfeksiyonlardan kaynaklanıp, bakteriyemi, fungemi ve vireminin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon odağına göre saptanan etkenlerin dağılımı ve sıklığı değişiklik göstermektedir (Tablo 10.1)<sup>2,3</sup>.

**Tablo 10.1** Sepsis ile ilişkili klinik tablolar ve en sık saptanan etkenler<sup>2</sup>

Enfeksiyon Odağı	Sık Saptanan Etkenler	Açıklama	
Kateter ile ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonları (KİKDE)	Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)	İntravasküler kateterler, gram pozitif bakteriler tarafından kolonizasyona ve biyofilm oluşumuna yatkındır.	
	<i>S. aureus</i>		
	<i>Enterococcus</i> spp.		
	Diğer gram pozitif bakteriler	İntravenöz tedavi sırasında infüzyon hattındaki bir çatlaktan kateter kontamine olarak infüzyon ilişkili bakteriyemiye neden olabilir.	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Enterobacter cloacae</i>		
	Diğer gram negatif bakteriler	Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmaması, kateter bakımlarının doğru yapılmaması, kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu, total parenteral nütrisyon (TPN) solüsyonları veya sıvıların infüzyonu ile ilişkili olabilir.	
<i>Candida parapsilosis</i>			
Diğer <i>Candida</i> spp.	Santral venöz kateterden parenteral lipid tedavisi alan hastalarda <i>Malassezia furfur</i> fungemiye neden olabilir.		
Diğer mantarlar			
Tüberküloz dışı mikobakteriler	Bağışıklığı baskılanmış hastalarda gözlenebilir.		
Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)	<i>E. coli</i>	Tüm bakteriyemilerin %17'sini ÜSE oluşturur.	
Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE)	<i>S. pneumoniae</i>		
	<i>H. influenzae</i>		
	<i>S. aureus</i>		
	<i>P. aeruginosa</i>		
	<i>Enterobacter aerogenes</i>		
İntraabdominal enfeksiyonlar	<i>E. coli</i>	Bakteriyemilerin %5'inden sorumludur. Primer peritonit olgularında en sık saptanan etkenler; <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> ve <i>enterokok</i> türleri iken sekonder peritonit olgularında etken genellikle <i>E. coli</i> , <i>anaeroblar</i> ve <i>enterokok</i> türleridir.	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	<i>Enterococcus</i> spp.		
	<i>Anaerob</i> bakteriler		
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> ve <i>S. agalactiae</i> 'ya bağlı selülitler bakteriyemilerin yaklaşık %2'sinden sorumludur. Genellikle polimikrobiyal seyreder.	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>		
	<i>Streptococcus agalactiae</i>		
Doğal kapak endokarditi	Oral flora ile ilişkili streptokoklar	İntravenöz ilaç kullanan ve altta yatan ciddi enfeksiyonu olanlar dışında kandidaların etken olarak saptanması nadirdir.	
	Stafilokoklar (yaklaşık %85'inde <i>S. aureus</i> )		
	<i>Enterococcus</i> spp.		
	<i>Streptococcus bovis</i>		
	<i>Candida</i> spp. ( <i>C. parapsilosis</i> ve <i>albicans</i> dışı diğer <i>Candida</i> türleri)		
	HACEK grubu mikroorganizmalar ( <i>Haemophilus</i> spp., <i>Aggregatibacter</i> spp., <i>Cardiobacterium</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella</i> spp.)		
	<i>Bartonella</i> spp.		<i>Bartonella</i> türleri özellikle HIV pozitif hastalarda endokardit etkeni olabilir.



<b>Erken başlangıçlı protez kapak enfektif endokarditi</b>	KNS <i>S. aureus</i> Gram negatif basiller <i>Candida</i> türleri <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp.	Erken protez kapak endokarditinde etken mikroorganizmalar sıklıkla hastane kaynaklı olup antibiyotiklere dirençlidir.
<b>Geç başlangıçlı protez kapak enfektif endokarditi</b>	Oral flora ile ilişkili streptokoklar <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. Gram negatif basiller <i>Candida</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp.	Genellikle toplum kaynaklı olup, cerrahi ve perioperatif dönemle ilişkili değildir. Genellikle geçici bakteriyemi veya fungemi sonucu meydana gelir; doğal kapak endokarditi ile benzer etkenler neden olur.
<b>Neonatal sepsis</b>	Beta-hemolitik streptokoklar (özellikle B grubu streptokoklar) Enterobacteriales üyesi gram negatif basiller ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., vb) <i>S. aureus</i> KNS <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Candida</i> spp. Anaerobik bakteriler ( <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.)	Erken başlangıçlı neonatal sepsiste annenin genital sisteminden kaynaklanan veya nadiren plasenta aracılığı ile geçen mikroorganizmalar etken iken geç başlangıçlı neonatal sepsiste sıklıkla hastane veya toplum kaynaklı mikroorganizmalar etkindir.
<b>Çocuklarda kan dolaşımı enfeksiyonu</b>	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b (Hib) ve konjuge pnömokok aşılmasının rutin kullanıma girmesinden sonra, bu bakterilerin etken olma sıklığı azalmıştır. Ancak aşının içermediği serotiplerle gelişen enfeksiyonlar bildirilmiştir. Çocuklarda hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri erişkin hastalar ile benzerdir.
<b>Gebelerde kan dolaşımı enfeksiyonu</b>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Bunun dışında gebelerde anaerobik bakterilerin de dahil olduğu polimikrobiyal enfeksiyonlar da söz konusu olabilir.
<b>Bağışık yetmezlikli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu</b>	KNS <i>Enterococcus</i> spp. Viridans streptokoklar Nonfermentatif gram negatif basiller <i>L. monocytogenes</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Mycobacterium</i> spp. <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>Capnocytophaga</i> spp.	Polimikrobiyal enfeksiyonlar bu grup hastalarda daha sık gözlenir. Ayrıca gram pozitif bakteriler, <i>Mycobacterium</i> türleri ve mantarlar gibi fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların insidansı daha yüksektir.  Hiposplenik/asplenik hastalarda; <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ve <i>N. meningitidis</i> gibi kapsüllü bakteriler ve daha az sıklıkta <i>Capnocytophaga</i> türleri fulminan sepsise neden olabilirler.

Tanı için en uygun örnek kan kültürüdür. Kan kültürü dışında enfeksiyon odağına uygun olarak doku, steril boşluk sıvıları, solunum, üriner, gastrointestinal sistem örnekleri de asepsi koşullarına uygun olarak alınıp laboratuvara gönderilebilir<sup>2,3</sup>.

Kan kültürü, kan kültürü şişelerine alınarak laboratuvara taşınmalıdır. Diğer örnekler de steril uygun kaplar ya da taşıyıcı besiyerleri içinde gönderilmelidir. Biyopsi örnekleri kurumasını önleyecek kadar steril serum fizyolojik ile nemlendirilerek steril tüp/kap içinde gönderilebilir. Mikrobiyolojik inceleme için gönderilen biyopsi örneklerinin taşınmasında asla formol kullanılmamalıdır<sup>2,3</sup>.

## Sepsis Tanısında Kan Kültürü

Sepsis tanısında en sık kullanılan klinik örnek kan kültürüdür. Sürveyans amaçlı kan kültürü alınmamalıdır. Kan kültürü alınması için endikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- Bakteriyemi veya fungemiden şüphelenildiğinde
- Endokardit düşünülen hastalarda<sup>4</sup>.

Doğru sonuç elde etmek için kan kültürü uygun zamanda, uygun koşullarda ve önerilen şekilde alınmalıdır. Kan kültürü sonucunun doğruluğunu etkileyen parametreler:

- Örnek almadan önce uygulanan cilt antiseptisi,
- Örnek alma sıklığı,
- Alınan kan kültürü seti sayısı,
- Alınan örnek hacmi,
- Örneğin şişelere dağıtılma sırası,
- Örneğin alınması ile laboratuvara ulaşması arasında geçen süredir<sup>4</sup>.

Özellikle preanalitik sürece ait bu faktörler laboratuvar sonucunun kalitesi ve güvenilirliği ile doğrudan ilişkili olup kan kültürü kontaminasyon oranlarının azaltmasını sağlayacaktır<sup>4</sup>.

## Kan Kültürü Alınması İçin Uygun Zaman ve Bölge

Kan kültürleri ideal olarak antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce, semptomların belirgin olduğu dönemde; eğer antimikrobiyal tedavi başlanmışsa, bir sonraki antimikrobiyal dozun hemen öncesinde alınmalıdır<sup>2</sup>. Kültür için arteriyel damardan alınan örneğin venöz damardan alınan örneğe üstünlüğü bulunmamaktadır; bu sebeple tıbbi bir gerekçe olmadığı sürece venöz damardan örnek alınmalıdır. Kanül ve port kateterlerinden alınan örneklerde bakterilerle kontaminasyon olasılığı yüksektir. Bu nedenle; kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE) olan durumlar dışında kateterden örnek alınması önerilmez. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu düşünülen olgularda ise bir set kateterden, diğer set periferik damardan olmak üzere iki set kan kültürü alınmalıdır. Kateterden kan alınırken ilk gelen kanın atılmasına ve steril serum fizyolojik ile kateterin yıkanmasına gerek yoktur<sup>2</sup>.

## Kan Kültürü İçin Örnek Alma Sıklığı, Kan Kültürü Seti Kavramı ve Önerilen Örnek Hacmi

“Kan kültürü seti” bir damardan alınan kan kültürü örneklemdir. İdeal olan bir damardan alınan kanın biri aerop ve diğeri anaerop olmak üzere iki ayrı kan kültürü şişesine dağıtılmasıdır. Aerobik kan kültürü şişesi ile anaerobik kan kültürü şişesi kullanılmasının avantajları şu şekildedir;

- Özellikle intraabdominal ve derin doku enfeksiyonları ile ilişkili sepsislerde olmak üzere zorunlu anaerop patojenlerin tespit edilmesini sağlar.
- Tıbbi önemi olan bakterilerin önemli bir bölümü fakültatif anaerop patojenlerdir. Bunlar aerop kan kültürü şişesine kıyasla anaerop kan kültürü şişesinde daha hızlı ürerler. Dolayısıyla bu mikroorganizmaların daha erken saptanmasına yol açar.
- Bazı *Pseudomonas*, *Streptococcus* türleri gibi anaerobik koşullarda daha iyi üreyen mikroorganizmaların izole edilmelerini mümkün kılar<sup>2</sup>.

Çocuk hastalarda erişkinlere göre alınabilen kan miktarı daha az ve anaerobik bakteriyemi sıklığı daha düşüktür. Bu nedenle çocuk hastalarda anaerobik kan kültür şişesine örnek alınmasına gerek yoktur. Nötropenik hasta grubu gibi yeterli miktarda kan alınamayan erişkin hastalarda da yalnızca bir kan kültürü şişesi kullanılması söz konusu ise aerobik olan tercih edilmelidir<sup>2</sup>.

Sepsis tanısında önerilen minimum kan kültürü seti sayısı klinik tabloya göre değişiklik göstermektedir ancak tek kan kültürü seti yeterli değildir (Tablo 10.2). Tek bir

**Tablo 10.2** Klinik duruma göre alınması gereken kan kültürü seti sayısı<sup>2</sup>

Klinik durum	Önerilen kan kültürü seti sayısı	Öneriler
Primer bakteriyemi	2 set	İki farklı damardan peşpeşe alınır.
Primer fungemi		
Menenjit	2-3 set	Farklı damarlardan üç set ardışık olarak alınır ya da
Osteomyelit		iki farklı damardan ardışık olarak iki set alındıktan 4-6 saat sonra üçüncü set alınır.
Artrit		
Pnömoni		
Abdominal sepsis		
Diğer bakteriyemi olasılığı düşük ya da orta düzey olan klinik durumlar		
Protez kapak endokarditi	4 set	24 saat içinde dört set kan kültürü alınır.
Kalp pili veya greft gibi endovasküler cihazlarla ilişkili enfeksiyonlar		İki veya üç set farklı damarlardan peşpeşe alınır, 24 saat sonra üreme yoksa bir set veya farklı damarlardan peşpeşe iki set daha alınır.
Sebebi bilinmeyen ateş		
Enfektif endokardit	5-6 set	İlk 24 saat içinde farklı zamanlarda 5-6 set alınır. Hastanın durumu ağır ise bir saat içinde farklı venlerden üç ayrı set alınır ve 48 saat sonra üreme yoksa aynı şekilde 2-3 set daha alınır.

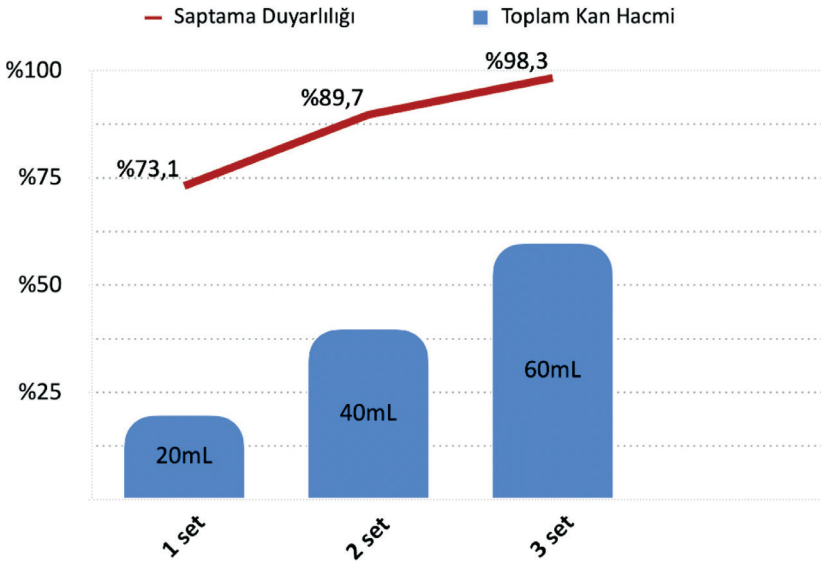
\*Bu tablo KLİMUD Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi Kan Dolaşımı Örnekleri (Kan Kültürü) Rehberi (2017)'nden yararlanılarak hazırlanmıştır.

pozitif kültür sonucunun yorumlanması zor olduğu için genellikle bir septik epizotta en az iki set kan kültürü alınması önerilir. Sepsise neden olan klinik durumlarda bakteriyemi olasılığı düşük ise olası etken mikroorganizmayı yakalama şansını artırabilmek için alınan kan kültürü set sayısını artırmak gerekebilir. Eğer iki farklı damardan kan alınması mümkün değil ise, bir set kan kültürü alınmasını takiben en az 10 dakika beledikten sonra cilt antiseptisi tekrarlanarak aynı damardan ikinci set alınabilir<sup>2</sup>.

Yalnızca bir kan kültürü şişesine örnek alınması veya yalnızca bir set kan kültürü alınması, hastadan alınan total kan miktarındaki düşüklüğe bağlı olarak bakteriyemi etkeninin saptanamamasına yol açabilir. Dolayısıyla zorunlu haller dışında bu uygulamalardan kaçınılmalıdır (Şekil 10.1)<sup>5,6</sup>.

Kan kültürü, sepsis etkeni olan mikroorganizmaların saptanmasının yanı sıra, bazı özel durumlarda klinik takip amacıyla da kullanılır. Enfektif endokardit ve *S. aureus* bakteriyemisi olan olgularda bakteriyemi kan kültürleriyle izlenmelidir. Ayrıca fungemi tanısında tedaviye başlandıktan sonra gün aşırı kan kültürü alınmalı, negatif bulunan ilk sonuçtan sonra kültür için kan alınmadan tedaviye iki hafta daha devam edilmelidir<sup>2</sup>.

Kan kültürü için hastalardan alınan kan hacmi ile etken mikroorganizmanın saptanması arasında pozitif lineer bir ilişki söz konusudur. Alınan kan miktarında her 1 mm'lik artış, etken mikroorganizmanın saptanma olasılığını %3 oranında artırır. Önerilen azami miktarın üstünde kan örneğinin alınması ise yanlış negatif sonuçlara sebep olmaktadır. Alınması gereken ideal kan hacmi de standardize edilmiş olup; bu önerilere uyulması çok önemlidir. Erişkin ve çocuk hastalarda her bir şişe için alınması önerilen kan hacimleri Tablo 10.3'te belirtilmiştir<sup>2,7</sup>.



**Şekil 10.1** Kan kültürü testinin etken mikroorganizmayı saptama duyarlılığının kan kültürü seti sayısı ve alınan kan hacmi ile ilişkisi<sup>6</sup>.

**Tablo 10.3** Hasta özelliklerine göre kültür için önerilen kan hacmi<sup>2,3,7</sup>

Hasta grubu	Hastanın ağırlığı (kg)	1. set kan kültürü	2. set kan kültürü	Total kan hacmi
Yenidoğan* ve çocuk	≤ 1	2 ml/ 1 adet pediatrik şişe	-	2 ml
	1,1- 2	2 ml/ 1 adet pediatrik şişe	2 ml/ 1 adet pediatrik şişe	4 ml
	2,1- 12,7	4 ml/ 1 adet pediatrik şişe	2 ml/ 1 adet pediatrik şişe	6 ml
	12,8- 36,3	5 ml/ 1 adet standart aerobik şişe	5 ml/ 1 adet standart aerobik şişe	10 ml
	> 36,3	20 ml/ 1 aerobik ve 1 anaerobik şişe	20 ml/ 1 adet aerobik ve 1 adet anaerobik şişe	40 ml
Erişkin	-	20 ml/ 1 aerobik ve 1 anaerobik şişe	20 ml / 1 adet aerobik ve 1 adet anaerobik şişe	40 ml

Kan hacmi 80 ml/kg olarak hesaplanmıştır.

\*Yenidoğanda en az 1 ml kan inoküle edilmiş tek bir kan kültür şişesine örnek alınması yeterli kabul edilir.

## Kan Kültürünün Alınması

Kan kültürü almak için gerekli malzemeler hazır edilmeli; kan kültürü şişelerinin son kullanım tarihi, çatlak, kırık vb. açısından kontrol edilmesi sağlanmalıdır. Kan kültürü şişesinin üzerine hastayı tanımlayan bilgileri (ad-soyad, alınma tarihi, alınma saati, örneğin alındığı bölge, vb.) içeren etiket yapıştırılmalı ya da yazılmalıdır<sup>2</sup>.

Kan kültürü almadan önce el hijyeni uygulanması ve kültür alınacak bölgenin cilt antisepsisinin sağlanması gereklidir. Cilt antisepsisinde söz konusu alan %70'lik izopropil alkolle en az 30 saniye silinmeli ve kuruduktan sonra da %1-2'lik iyod tene / %10'luk povidon iyot / %2'lik klorheksidin glukonatlı steril gazlı bez ile merkezden dışa doğru olacak şekilde silinmelidir. Yenidoğan ve çocuklarda ise tüm basamaklarda %70'lik izopropil alkol kullanılmalıdır. Kan almadan önce el hijyeni tekrar sağlanmalı ve steril eldiven giyilmelidir<sup>2,8</sup>.

## Kanın Kan Kültürü Şişelerine Dağıtılma Sırası

Hastadan kan alınması sırasında "vacutainer" ya da enjektör kullanılacaksa alınan kan önce anaerobik sonra aerobik kan kültürü şişesine inoküle edilmelidir. Eğer kelebek kan alma seti kullanılıyorsa, set içinde kalan havanın anaerobik kan kültürü şişesine aktarılmasını önlemek amacıyla önce aerobik sonra anaerobik kan kültürü şişesine alınmalıdır<sup>2</sup>.

Kan kültürünün yanı sıra diğer laboratuvar tetkikleri için de kan alınması durumunda kan örneği öncelikle kan kültürü şişelerine konulmalıdır<sup>2</sup>.

## Kan Kültüründe Kontaminasyonun Önlenmesi

Kontaminasyon, kanda bulunmayan organizmanın kan kültüründe üremesi durumudur<sup>2,7</sup>. Kontaminasyona yol açabilecek nedenler şunlardır:

- Cilt antisepsisinin doğru yapılmaması (antiseptik ile temas süresinin kısa tutulması, antisepsi uygulaması sonrasında kan alınacak bölgeye dokunulması, vb.),

- Kan kültürü şişelerinin uygun şekilde hazırlanmaması (şişenin metal kapağı açıldıktan sonra kapağın açıkta kalan plastik kısmının alkol ile temizlenmemesi, vb.),
- Damar içi kateter ya da intravenöz kanülden kan alınması (kateter ya da kanülden kolonize olan bakteri alınan kan örneğiyle birlikte kan kültürü şişesine inoküle edilebilir)<sup>4</sup>.

### Kan Kültürünün Laboratuvara Taşınması

Kan kültürü şişeleri, kanın alınmasından sonra en geç iki saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Bu sürenin uzaması durumunda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Kan alınmasından laboratuvara ulaştırılıncaya kadar şişeler oda sıcaklığında muhafaza edilmeli ve mutlaka taşıma kutuları kullanılmalıdır<sup>2,6,7</sup>.

### Kan Kültürü Şişelerinin İnkübasyonu ve Üremenin Saptanması

Birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültürü şişelerinin inkübasyonu ve üremenin izlenmesi amacıyla otomatize sistemler kullanılmaktadır. Bu cihazlarda 37°C'de çalkalanarak inkübe edilen kan kültürü şişelerinden belli aralıklarla (sıklıkla 10 dakikada bir) okuma yapılmaktadır<sup>7</sup>. Kan kültürü şişeleri cihaza yüklendikten sonra pozitif sinyal verme süresi; alınan kan miktarına, kandaki mikroorganizma yüküne ve etken mikroorganizmanın üreme hızına bağlı olarak değişmektedir. Otomatize kan kültürü sistemlerinde standart inkübasyon süresi beş gündür<sup>2</sup>.

### Pozitif Sinyal Saptanan Kan Kültürü Şişelerinin Değerlendirilmesi

Gram boyama, katı besiyerlerine yapılan subkültür, patojenin tanımlanmasına ve antibiyotik duyarlılık paterninin belirlenmesine yönelik yapılan testler ve diğer mikrobiyoloji teknikleri sepsiste patojenin tanımlanmasında "altın standart" olmuştur<sup>7</sup>.

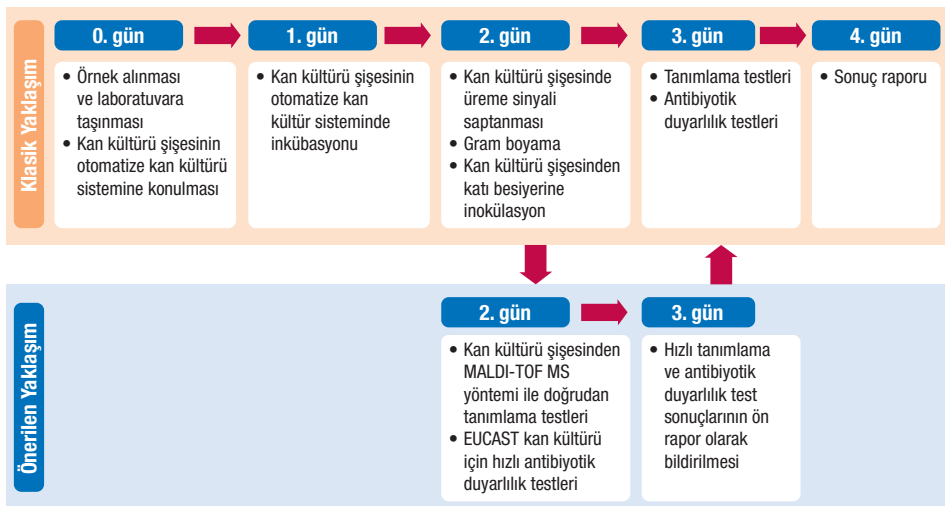
Pozitiflik saptanan kan kültürü şişesinden direkt mikroskopik inceleme için gram boyama yapılır ve mikrobiyolojik açıdan gerek görülmesi halinde akridin oranj, Giemsa, modifiye aside dirençli, karbol fuksin gibi farklı boyama yöntemleri de uygulanabilir. Gram boyama sonucu en geç iki saat içinde bildirilmelidir. Boyama sonucunun en kısa sürede bildirilmesi olası etkene yönelik (gram pozitif kok/basil; gram negatif kok/basil; mantar) antimikrobiyal tedavi yönetimi açısından öneme sahiptir<sup>2</sup>.

Pozitif sinyal veren aerobik ve/veya anaerobik kan kültürü şişelerinden uygun besiyerlerine pasaj yapılarak 37°C'de uygun atmosfer koşullarında inkübe edilir. Pozitif sinyal tespit edilmiş ve Gram boyama sonucu pozitif olan örneklerin subkültüründe üreme saptanmaması durumunda *Abiotrophia* türleri (nütrisyonel varyant streptokoklar), kısmen otolize olmuş *S. pneumoniae*, rutin katı besiyerlerinde üreyemeyen/güç üreyen bakteriler, *Campylobacter* türleri, *Helicobacter* türleri, kapnofilik mikroorganizmalar ya da yavaş üreyen anaerob bakteriler akla gelmelidir<sup>2</sup>.

Otomatize kan kültürü sistemlerinde kan kültürü şişeleri için inkübasyon süresi beş gündür. Klinik önemi olan mikroorganizmaların hemen hepsi için bu süre

yeterlidir. Bu inkübasyon süresi; HACEK grubu bakteriler, *Brucella* türleri ve nüt-risyonel varyant streptokoklar da dahil olmak üzere güç üreme özelliğine sahip bir-çok bakterinin üreyebilmesi için de uygundur. Otomatize sistemlerde beş günün sonunda üreme olmayan şişelerden rutin olarak kör pasaj yapılması önerilmez. Ancak; *Neisseria* türleri, *Brucella* türleri, *Francisella* türleri, *H. influenzae*, HACEK grubu bakteriler ve *Legionella* türleri gibi bazı güç üreyen mikroorganizmalar ile *P. aeruginosa* ve *Candida* türleri kan kültüründe pozitif sinyal saptanmadan üreyebilir. Dolayısıyla klinik bulguları ya da öyküsü bu organizmaları düşündüren hasta gruplarında, inkübasyon süresi sonunda kan kültürlerinden uygun besiyerlerine kör pasaj yapılabilir<sup>2</sup>.

Klasik mikrobiyolojik yaklaşımlarla kan kültüründe üreyen mikroorganizma türünün tanımlanabilmesi için, kan kültürü şişesinde üreme sinyali saptanana ka-dar geçen süreye ilave olarak 2-4 güne daha ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde, “Matriks destekli lazer dezorpsiyon uçuş kütle spektrofotometrisinin (MALDI-TOF MS)” mikrobiyolojide kullanıma sunulmasıyla bu süre 1-2 güne kadar inmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden subkül-tür yapmadan da MALDI-TOF MS ile bakteri ve mantarların direkt tanımlaması-nın mümkün olduğu belirtilmiştir. Böylece hem doğrudan kan kültürü şişesinden etkenin tanımlanması hem de bazı bakteriler için geçerli olmak üzere *The Europe-an Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* rehberlerine göre hızlı duyarlılık testi çalışması mümkündür. Bunun sonucunda hem etken hem de duyarlılık paterninine ilişkin ön bilgi elde edilebilmektedir (Şekil 10.2). Ancak reh-berlerde MALDI-TOF MS gibi yöntemlerin hızlı tanımlamada kullanımına ait bilgi bulunmaması nedeniyle bu yöntemin standart kullanımı yeterince sağlanamamış-tır ve maliyeti de yüksektir. Bu nedenle organizmanın tanımlanması ve antibiyotik



**Şekil 10.2** İnkübasyonunun ikinci gününde üreme saptanmış bir kan kültürü örneği üzerinden laboratuvar içi işleyiş şeması<sup>4</sup>.

duyarlılık testlerinin standart metodlarla doğrulanarak sonuçlandırılmasına ihtiyaç vardır (Tablo 10.4)<sup>4,9,10</sup>.

### Kan Kültüründe Hızlı Tanı Testleri

#### MALDI-TOF MS ile pozitif kan kültürü şişesinden mikroorganizmanın hızlı tanımlanması

MALDI-TOF MS teknolojisi çok geniş spektrumda mikroorganizmaların hızlı ve yüksek güvenilirlikte tanımlanmasına imkân sağlayarak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına devrim niteliğinde yenilik getirmiştir. Mikroorganizmaların tanımlanmasında MALDI-TOF MS kullanılabilmesi ancak kan kültüründe üreme gerçekleşikten sonra mümkün olmaktadır<sup>11</sup>. Pozitif sinyal alınan kan kültürü şişesinden MALDI-TOF MS kullanılarak mikroorganizmaların tanımlanması; kan kültürü şişesinden katı besiyerine pasajı takiben kısa inkübasyon süresinin (2-6 saat) ardından ya da kan kültürü şişesinden doğrudan tanımlama şeklinde iki farklı yol izlenerek yapılmaktadır<sup>4</sup>. Yapılan çalışmalarda en yüksek başarı oranı gram negatif bakteriler için elde edilmiş, bunu sırasıyla gram pozitif bakteriler ve mayalar izlemiştir<sup>11</sup>.

#### Pozitif sinyal saptanan kan kültürü şişesinden moleküler yöntemler ile tanımlama

Son yıllarda, pozitif kan kültürü şişesinden bakteri ve mantar gibi patojenlerin 1-4 saat içinde tanımlanmasını sağlayan multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da mikroarray temelli moleküler yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle test kitine dahil edilen patojenler için oldukça güvenilir sonuçlar elde etmekle birlikte maliyetlerinin yüksek olması ve sınırlı sayıda patojeni saptayabilme kapasitelerinin olması başlıca dezavantajları arasındadır (Tablo 10.4)<sup>4</sup>.

### Hızlı Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında hedefe yönelik tedavinin erken yapılabilmesi için hızlı antimikrobiyal duyarlılık testine ihtiyaç vardır. Antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulama ve değerlendirme prosedürleri dünya genelinde EUCAST ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*The Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI*) olmak üzere iki uluslararası otoritenin önerileri doğrultusunda gerçekleştirilir. Bu iki kuruluş tarafından önerilen standart antimikrobiyal duyarlılık testi yöntemleri çoğu mikroorganizma için 16-20 saatlik ve bazıları için ise 48 saatlik bir inkübasyon süresi gerektirir<sup>9,12-14</sup>.

2019 yılında EUCAST tarafından pozitif sinyal veren kan kültüründen doğrudan duyarlılık testi çalışılması prensibine dayalı bir hızlı antibiyotik duyarlılık yöntemi (*Rapid AST directly from blood culture bottles, RAST*) yayınlanmıştır. Bu protokol uyarınca pozitif kan kültüründen MALDI-TOF MS ile hızlı tanımlama yapıldıktan sonra, belirli bakteri türleri için disk difüzyon metodu ile duyarlılık testi çalışılmaktadır. Bu yöntemin en önemli avantajı inkübasyon süresinin daha kısa (4, 6 veya 8 saat)



olmasıdır. EUCAST tarafından geliştirilen bu metodun standart antibiyotik duyarlılık testine olan ihtiyacı ortadan kaldırması umut edilmektedir. Ancak bu yöntemle sınırlı sayıda bakteri test edilebilmektedir. Bunun yanı sıra antibiyotik duyarlılık sonuçlarının standart metodlar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca MALDI-TOF MS teknolojisine sahip olmayan laboratuvarlarda hızlı tür tanımlaması yapılamayacağından bu metodun uygulanması da söz konusu olamayacaktır<sup>9,15</sup>.

Pozitif kan kültüründen doğrudan hızlı antibiyotik duyarlılık testi çalışılabilecek mikroorganizma türleri şunlardır:

- E. coli*
- K. pneumoniae*
- P. aeruginosa*
- S. aureus*
- S. pneumoniae*
- E. faecalis*
- E. faecium*
- A. baumannii*<sup>9,15</sup>.

### Kültür Negatif Sepsis

Sepsisli hastaların %28-89'unda etken mikroorganizma kültürle saptanamamaktadır<sup>16-18</sup>. Sepsisli hastalarda kan kültüründe üreme başarısızlığına yol açan faktörler arasında, kültür alınmadan önce antibiyotik tedavisinin başlanması, güç ya da yavaş üreyen mikroorganizmanın etken olması, bazı bakteri ve mantar türleri dışında konvansiyonel yöntemler ile saptanamayan mikroorganizmaların varlığı ve olası etkene yönelik kan kültürü şişelerinin kullanılmaması (mantar, anaerop, mikobakteri, vb.) yer almaktadır. Ayrıca alınan kan hacmi, alınan kan kültürü sayısı, kan kültürünün alınma zamanı gibi bir takım teknik faktörler de sonucu olumsuz etkilemektedir<sup>2,18,19</sup>.

### Sepsis Tanısında Kültür Dışı Yöntemler

Direkt mikroskopik inceleme ve kültür altın standart olmasına rağmen, bakteri ve mantar enfeksiyonları istenilen duyarlılıkta saptanamaz; virüsler de standart kültür yöntemleri ile üretilemez. Bu nedenle kültürde etkenin saptanamadığı durumlarda yardımcı serolojik ve moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Mikrobiyolojik tanıda kültür dışı yeni tanı testlerinin kullanıma girmesi nedeniyle, gönderilecek klinik örneğin ve örneklerle göre istenecek testlerin belirlenmesinde klinik mikrobiyoloji uzmanı ile iş birliğinin olması çok önemlidir<sup>2,20</sup>.

### Serolojik Testler

#### Bakteriler

Kültüre dayalı olmayan testler genellikle bir organizmadan bir antijenin veya bu antijene karşı bağışık yanıtın belirlenmesi prensibine dayanır. Bu testlerin performans özellikleri değişiklik göstermekle birlikte doğru endikasyonda kullanılması ve

uygun örnek alınması durumunda belirli bakteriyel etkenler için yüksek özgüllüğe sahiptir. Serolojik testler kültürünün yapılması mümkün olmayan, zor üreyen ya da nadir izole edilen bakteriler söz konusu olduğunda tercih edilebilir<sup>20</sup>.

Sepsis tanısında bazı özel patojenlerin tespitinde kullanılacak serolojik testlere şunlar örnek verilebilir:

*Legionella* türleri için idrarda antijen testi

*Coxiella burnetti* tanısı için serumda IgM ve IgG antikorlarının saptanması (ELISA, IFA)

*Rickettsia* tanısı için serumda IgM ve IgG antikorları saptanması (ELISA, IFA)<sup>21</sup>.

Antijen testlerinin en büyük dezavantajı kültüre kıyasla duyarlılığının düşük olması ve özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonların şüphesinde ilgili patojeni güvenilir bir şekilde dışlayamamasıdır. Beyin omurilik sıvısında meningokokal ya da pnömokokal antijen saptanması enfeksiyonun tanımlanmasında oldukça güvenilir iken; negatif antijen test sonucu ampirik antibiyotik tedavisinin kesilmesi için yeterli değildir. Antijen testlerinin bir diğer dezavantajı ise saptanan etkene ait antibiyotik duyarlılık testinin yapılamamasıdır<sup>20</sup>.

Serolojik testlerde karşılaşılan problemlerden en önemlileri yalnızca pozitiflik ve negatifliklerdir. Özellikle IgM saptayan testlerde olmak üzere çapraz reaksiyona bağlı yalnızca pozitiflikler özgüllüğü düşürmektedir. Enfeksiyonun çok erken döneminde görülebilen yalnızca negatiflikler ise testin duyarlılığının düşmesine yol açmaktadır<sup>20</sup>.

## Mantarlar

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda fungemi ve sepsise neden olan mantarlar içinde en sık karşılaşılan etken *Candida* türleridir. Nadiren diğer mayalar ve küflerden de *Aspergillus*, *Mucorales*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri de yaygın enfeksiyon sonucu fungemiye yol açabilir. Mantarlara bağlı fungemilerde kan kültürünün duyarlılığı çok düşük olup en iyi oran maya enfeksiyonlarında, kandidemilerdedir. Küf enfeksiyonlarında duyarlılık çok daha düşüktür ancak *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerine bağlı fungemilerde kandidemilere yakın oranlardadır<sup>22</sup>.

İnvazif mikozların/fungemilerin tanısında kullanılan ve araştırılan, çeşitli vücut sıvılarında çalışılabilen kültür dışı serolojik (antijen, antikor, çeşitli metabolitler) tanı testleri vardır. Bunlardan beta-D glukon (BDG) testi; mantar hücre duvarının önemli bir bileşeni olup panfungal bir belirteçtir ve bu test spesifik bir patojenin tanısında kullanılamaz. İmmünojenik olmamasına karşın, invazif kandidoz, invazif aspergilloz, invazif fuzaryoz ve pnömosistoz dahil olmak üzere farklı mantar enfeksiyonu olan hastaların dolaşım sisteminde bulunması nedeni ile tanıda kullanılmaktadır. Mannan antijeni ve anti-mannan antikor; kandidemi ve invazif kandidoz tanısında yardımcı olabilecek serolojik testlerdir<sup>23-26</sup>.

*Candida albicans* germ tüp antikor (CAGTA) testi; temel prensibi mantar hifinin hücre duvarı yüzeyinde bulunan hif proteinine (Hwp1) karşı oluşan spesifik IgG antikorlarının indirekt immünofloresan (IFA) yöntemi ile saptanmasına dayanır.

*Candida albicans* germ tüp antikor testi *Candida* kolonizasyonundan veya anti-fungal ajanların kullanımından etkilenmediği öne sürülmektedir.<sup>24,27-33</sup>

Beta- D glukon, mannan-antimannan, CAGTA testlerinin negatif prediktif değeri yüksek olup tanıyı dışlamada yararlı oldukları ileri sürülmektedir. Bu testlerin tanıdaki değeri, hangi hasta gruplarında kullanılacağı ve antifungal tedavinin testleri nasıl etkilediği konusunda görüş birliği olmadığı için, hiçbirisi altın standart olan kültürün yerini alamamıştır. Ancak birden fazla yöntemin bir arada kullanılması ile kesin tanın elde edilmesi veya tanının dışlanması mümkün olabilmektedir.<sup>24,34,35</sup>

Galaktomannan (GM) testi, invazif aspergilloz tanısı için oldukça özgül ve hassas bir testtir, aynı zamanda tedaviye yanıtı izlemek için de kullanılabilir. Galaktomannan, *Histoplasma capsulatum* ve *Fusarium* spp. gibi bazı mantarların hücre duvarlarında da bulunabilir ve bu mantarlara bağlı enfeksiyonlarda pozitif saptanabilir. Galaktomannan serum, brokoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, BOS veya plevral sıvıda bulunmakla birlikte, test FDA tarafından serum ve BAL örneklerinde çalışılmak üzere onay almıştır. *Aspergillus* için antikor testleri de mevcut olmakla birlikte, nötropenik ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda tanı değeri sınırlıdır. Lateral akım testleri; immunokromotografik bir yöntem ile *Aspergillus* galaktomannan antijenini saptayan bir testtir.<sup>23,25,36,37</sup>

## Moleküler Yöntemler

Sepsis tanısında altın standart kan kültürü olmakla birlikte inkübasyon süresinin uzun olması nedeniyle klinik örneklerden (tam kan, plazma, vb.) direkt etken mikroorganizmanın saptanmasına yönelik moleküler yöntemler geliştirilmiştir (Tablo 10.4). Günümüzde gerçek zamanlı PCR yöntemi ile birden fazla bakteri, mantar ya da her ikisini birden saptayabilen çeşitli ticari sistemler mevcuttur. Kısıtlı sayıda mikroorganizma türünü tanımlayabilmesi maliyetinin yüksek olması ve deneyimli personele ihtiyaç duyulması gibi rutin uygulamaya sokulmasındaki çeşitli zorluklar nedeniyle moleküler tanı yöntemleri, günümüzde kan kültürünün yerini alamamıştır<sup>4</sup>.

Günümüzde kan dolaşımı enfeksiyonlarının kandan doğrudan tanısında kullanılan, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek farklı moleküler teknolojiler vardır ve bunlar tanı süresini önemli ölçüde kısaltmaktadır. Ağır sepsis vakalarında ya da klinik örnek almadan önce antibiyotik tedavisi başlanan olgularda moleküler yöntemlerin kullanımı avantaj sağlayabilir. Ancak moleküler yöntemlerin sepsis tanısındaki yeri ve öneminin anlaşılabilmesi için kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu yöntemler rutin uygulamada kan kültürünü tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir.<sup>38</sup>

Fungemilerde en sık çalışılan grup kandidoz ve kandidemilerdir. Çok sayıda ticari ve "in house" testler olmasına rağmen FDA onayı alan PCR testi henüz yoktur. T2*Candida*MR; T2*Candida*, EDTA'lı tam kanda, bir cihaz ile (T2Dx) doğrudan *Candida*'yı saptayan, FDA tarafından onaylanmış, otomatize bir yöntemdir. Bu teknik; kültür, örnek hazırlama ve ekstraksiyon basamakları gibi ön işlemler gerektirmektedir. Ortalama saptama süresi ve tür identifikasyonu, 4,4±1 saattir. Bu yöntem

**Tablo 10.4** Sepsisin mikrobiyolojik tanısında kullanıma giren çeşitli teknolojilerin özellikleri<sup>4</sup>

	Pozitiflik saptanan kan kültür şişesinden hızlı tanımlama metodları			
	Doğrudan tanımlama, MALDI-TOF MS ile	Subkültür yapıldıktan sonra tanımlama, MALDI-TOF MS ile	Moleküler metodlar ile tanımlama	Tam kandan çalışılan moleküler testler
Süre	Hızlı	Hızlı	Hızlı	Çok hızlı
İş yükü	Kolay	Kolay	Kolay	Özel ekipman ve eğitimli personel gerektirir, iş yükü fazla
Maliyet	Düşük	Çok düşük	Yüksek	Çok yüksek
Tanımlayabildiği organizma türlerinin kapsamı	Bazı mikroorganizma türlerini tanımlamayaabilir	Yavaş üreyen organizma türleri için sonuç elde edilemez	Kısıtlı sayıda organizma türünü tanımlayabilir	Kısıtlı sayıda organizma türünü tanımlayabilir
Birden çok organizma olan kültürlerin tanımlanması	Sonuç elde edilemez	Sonuç elde edilemez	-	-
Sonuç güvenilirliği	Doğrulama gerekebilir	Genellikle doğrulama gerekmez	Doğrulama gerekir	Doğrulama gerekmez ancak analitik duyarlılığı düşüktür. Kanda organizma DNA'sı saptanmasının klinik değeri tartışmalıdır. Sadece bazı üreticiler tarafından analitik eşik değer belirlenmiştir.

MALDI-TOF MS: Matris destekli lazer desorpsiyon uçuş kütle spektrofotometri

maliyet etkin olup, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresini kısaltmakta, gereksiz antifungal kullanımını azaltmaktadır<sup>39</sup>.

İnvazif küf enfeksiyonlarında da PCR hızlı, umut vadeden tanı yöntemidir. Önceki yıllarda serum, tam kan ve BAL sıvısında standardizasyonunun olmaması, DNA ekstraksiyon yöntemlerindeki çeşitlilik, primer kullanımı ve değerlendirme kriterlerindeki farklılıklar nedeni ile PCR, EORTC/MSG'nin mikolojik tanı kriterlerinde yer almamıştır. Ancak Eylül 2020'de yüksek olasılıklı invazif aspergilloz tanısı için *Aspergillus* PCR, tanı kriterlerine dahil edilmiştir. Mikolojik kriterlere dahil edilen PCR'nin hastaların ardışık iki kan (serum, tam kan veya plazma) örneğinde pozitif olması ya da iki veya daha fazla BAL örneğinde pozitif olması ya da en azından bir kan ve bir BAL'da pozitif olması gerekmektedir<sup>40</sup>.

## Viral Sepsiste Mikrobiyolojik Tanı

Viral sepsis hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonlarda viral enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanabilir. Bazı durumlarda viral sepsis, virüsün neden olduğu doğrudan doku veya hücre hasarı (örneğin, influenza virüsünün neden olduğu pulmoner epitel hasarı) olarak kabul edilir. Bakteri ve mantarlar dışında nadiren virüsler de sepsis neden olabilir. Bazı çalışmalarda virüsler sepsis vakalarının sadece %1'inde etken olarak gösterilse de çeşitli faktörlere bağlı olarak gerçek viral sepsis prevalansı bu oranın üzerindedir. Birden fazla viral etkeni tanımlamaya yönelik PCR testlerinin kullanıldığı bir çalışmada çocuklarda (yeni doğanlar hariç) %76, erişkinlerde ise %55 oranında sepsis etkenin virüs olduğu belirtilmiştir<sup>41-43</sup>.

Bakteri veya mantar etkeni saptanamayan sepsis hastalarında her zaman virüsler ayrıca tanıda yer almalı ve laboratuvar testleri bu doğrultuda istenmelidir. Öte yandan, sepsisli bir olguda viral tanı testlerinde elde edilen pozitif sonuç gerçek etkenin virüs olduğunu (Dang virüs enfeksiyonu vb.) göstermekle birlikte; bakteriyel sepsise sekonder viral enfeksiyonu, önemi bilinmeyen bir enfeksiyonu ya da mevcut olan latent enfeksiyonu (CMV, EBV) da gösterebilir. Ayrıca, çapraz reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitifliklerin olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır<sup>44,45</sup>. Günümüzde viral tanı testleri, enfeksiyon hastalarının yönetiminde önemli bir yere sahiptir (Tablo 10.5). Akut viral enfeksiyonların tanısında öncelikle primer enfeksiyon odağının bulunduğu vücut bölgesinden alınan klinik örnekler (viral menenjitte BOS, respiratuvar hastalıklarda alt ve üst solunum yolu örnekleri gibi) tercih edilmelidir<sup>46</sup>.

Hemen hemen her virüs duyarlı popülasyonlarda sepsise neden olabilir; sepsisle sıklıkla ilişkilendirilen virüsler için kullanılacak tanı testleri Tablo 10.6'da özetlenmiştir. Solunum yolu örneklerinden yapılan multipleks PCR testlerinde influenza A ve B virüsü, adenovirüs ve enterovirüs ve diğer etkenler için duyarlılık %60-100; özgüllük %87-94 arasındadır. Solunum yollarından yapılan testlerde örnek alım şekli, zamanı ve örnek almında kullanılan malzeme test performansını doğrudan etkileyen parametrelerdir. İnfluenza virüs tanısında solunum yolu örneklerinin alınması için en uygun zaman semptomların ilk üç günü olup bu süre çocuk hastalarda daha uzun olabilir. Adenovirüs için ise semptomların görüldüğü süreç boyunca herhangi bir günde örnek alınabilir. PCR testi için alınan sürüntü örneklerinin, dakron, rayon gibi pamuk içermeyen sürüntü çubukları ile alınması ve viral transport besiyerleri içinde transfer edilmesi önemlidir. Pamuklu silgeç ve tahta çubuklar PCR testi için inhibitör etki gösterir, bu da PCR testlerinde yalancı negatif sonuca yol açabilir<sup>21,41,44,46-48</sup>.

**Tablo 10.5** Viral enfeksiyonların tanısında kullanılan test yöntemleri<sup>21,41,44,46-48</sup>

Viral test	Test metodu	Açıklama
Virüsün mikroskopik incelenmesi	Mikroskopik inceleme	Herpes virüs enfeksiyonlarında hücre çekirdeğinde inklüzyon cisimcikleri ve kuduzda hücre sitoplazmasında Negri cisimcikleri görülebilir. RSV, kızamık ve herpes enfeksiyonlarında çok çekirdekli dev hücreler görülebilir. Bunlar özgül olmayan bulgulardır, tanısız değeri düşüktür.
	Floresan mikroskopi	Viral antijenlerin özel floresan boyalarla boyanması sonrasında floresan mikroskop altında değerlendirilmesine dayalıdır (Örn. CMV antijen testi).
	Elektron mikroskopisi	Virüsün spesifik morfolojik yapısının değerlendirilmesi mümkündür. Ancak özel laboratuvar donanımına ve eğitilmiş personele ihtiyaç duyulduğundan rutin olarak tanısız amaçlı kullanılmaz.
Virüs kültürü	Hücre kültürü, embriyonlu yumurta kültürü	Virüslerin tanısında altın standart yöntemdir. Ancak özel laboratuvar donanımına ve eğitilmiş personele ihtiyaç duyulduğundan rutin olarak tanısız amaçlı kullanılmaz.
Viral antijenin tespiti	Floresan antikor boyama	Kullanımı pratik olup hızlı sonuç elde etme imkanı sağlar. HIV'in p24 antijeni, HBV yüzey antijeni (HBs Ag) ve Dang humması için NS1 antijeni gibi viral proteinlerin varlığı tanıda kullanılmaktadır.
	İmmünoperoksidaz antikor boyama	
	Enzim immunoassay	
Viral nükleik asit (DNA/RNA) saptanmasına yönelik testler (NAAT)	PCR	Moleküler testler amplifikasyon ya da hibridizasyon temelli olabilir. Günümüzde birden fazla patojeni aynı anda saptayabilen multipleks testler de kullanıma girmiştir. Viral yük saptanmasında da NAAT kullanılabilir. Latent enfeksiyona yol açan virüsler için ardışık testlerde anlamlı viral yük artışı akut enfeksiyon lehine yorumlanır.
	Diğer moleküler testler	
Virüse karşı oluşan antikorların araştırılması	ELISA, CLIA	IgM'nin tespiti mevcut enfeksiyonun göstergesi olabilir. IgG'nin saptanması ise mevcut enfeksiyondan ziyade geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Enfeksiyonun akut ve konvelasan (2-3 hafta sonra) dönemleri arasında antikor titrelerindeki iki kat ve daha fazla artış (serokonversiyon) tanıya yardımcıdır.

DNA: Deoksiribonükleik asit; RNA: Ribonükleik asit; NAAT; Nükleik asit amplifikasyon testleri (PCR vb.); PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; ELISA; Enzim bağlı immün testler; CLIA; Kemülimünesans immün testler; RSV; Respiratuvar sinsityal virüs; CMV; Sitomegalovirüs, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, HBV: Hepatit B Virüsü.

**Tablo 10.6** Viral enfeksiyonların tanısında kullanılan mikrobiyolojik testler<sup>21,41,44,46-48</sup>

Etken	Tanıda Kullanılabilecek Testler
<b>HSV</b>	Anti-HSV-1 IgM ve IgG (serum) HSV-1 BOS antikor indeksi (serum ve BOS) HSV-1 DNA PCR (BOS) Anti-HSV-2 IgM ve IgG (serum) HSV-2 BOS antikor indeksi (serum ve BOS) HSV-2 DNA PCR (BOS)
<b>CMV</b>	Antijen (tam kan) IgM ve IgG antikorları, IgG avidite (serum) PCR (tam kan, plazma, idrar, BOS, BAL, doku)
<b>Enterovirüs</b>	PCR (BOS, dışkı ve boğaz sürüntüsü)
<b>HPeV</b>	PCR (BOS)
<b>İnfluenza virüs</b>	Antijen testi (nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı) PCR (nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı, balgam, endotrakeal aspirat, BAL)
<b>RSV</b>	Antijen (nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı) IgG antikorları (serum) PCR (nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı, balgam, endotrakeal aspirat, BAL)
<b>Adenovirüs</b>	Antijen (boğaz sürüntüsü) PCR (BOS, nazofarengeal sürüntü, balgam, endotrakeal aspirat, BAL)
<b>Koronavirüsler (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2)</b>	SARS-CoV RNA PCR (nazofarengeal sürüntü, orofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı, balgam, endotrakeal aspirat, BAL), MERS-CoV RNA PCR (nazofarengeal sürüntü, orofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı, balgam, endotrakeal aspirat, BAL), SARS CoV-2 antijen (nazofarengeal sürüntü) SARS-CoV-2 RNA PCR (nazofarengeal sürüntü, orofarengeal sürüntü, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı, balgam, endotrakeal aspirat, BAL), Anti-SARS CoV-2 IgA, IgM, IgG ve total antikor (serum)
<b>Arbovirüsler (Chikungunya virüs, Japon ensefalit virüsü)</b>	CHIKV virüs antikorları IgM ve IgG (serum), CHIKV virüs PCR (tam kan ve serum) JEV antikorları IgM ve IgG (serum)
<b>Kırım Kongo Kanamalı Ateşi</b>	Antijen (serum), IgM ve IgG antikorları (serum) RT-PCR (tam kan, plazma)
<b>Dang virüsü</b>	IgM ve IgG antikorları (serum) RT-PCR (tam kan, plazma)
<b>Ebola virüs</b>	Çeşitli antijen ve antikor testleri Ebola virüs PCR (tam kan, plazma)

BOS: Beyin omurilik sıvısı, BAL: Bronkoalveoler lavaj sıvısı, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, RT-PCR; Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu, HSV: Herpes simpleks virüs, CMV: Sitomegalovirüs, HPeV: Parekovirüs, RSV: Respiratuvar sinsityal virüs, CHIKV: Chikungunya virüs, JEV: Japon ensefalit virüsü.

## Sonuç

Yüksek mortaliteye sahip bir aciliyet olan sepsiste klinik tanı yanında hızlı ve uygun mikrobiyolojik örnekleme ve testler uygun tedavinin hızlı bir şekilde başlamasına yardımcı olacaktır, antimikrobiyal yönetişime katkı sağlayacaktır ve olumlu prognoza neden olacaktır. Sepsis yönetiminde klinisyen ve mikrobiyoloji uzmanlarının işbirliği şarttır.

## Kaynaklar

1. Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-1247. Doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
2. Sancak B, Bal Aksu G, Eren Topkaya A, et al. Tıbbi mikrobiyoloji uzmanları için klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi kan dolaşımı örnekleri (KLİMUD-KAN.REH.04/22.Ver02)). Ankara: KLİMUD Kaynak No: 13, Nisan 2022. 978-605-84108-7-9.
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier, 2020. ISBN:978-0-323-48255-4. p.111.
4. Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA, et al. Bloodstream infections—Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:142-150. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.017.
5. CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA. (CLSI document M47-A; Vol.27 No:17.). Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2007. ISBN 1-56238-641-7.
6. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546-8. Doi: 10.1128/JCM.01555-07.
7. Chun K, Syndergaard C, Damas C, et al. Sepsis Pathogen Identification. *Lab Autom* 2015;20:539-61. Doi: 10.1177/2211068214567345.
8. WHO, World Health Organization. World Health Organization. (2010). WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. World Health Organization. Geneva 27, Switzerland: World Health Organization (WHO), 2010. ISBN: 9789241599221.
9. Åkerlund A, Jonasson E, Matuschek E, et al. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories. *J Antimicrob Chemother* 2020;17:3230-3238. Doi: 10.1093/jac/dkaa333.
10. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Methodology- EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from positive blood culture bottles. Version 3.0. EUCAST, 2022. (Erişim adresi: [https://www.eucast.org/rapid\\_ast\\_in\\_bloodcultures](https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures) , Erişim tarihi: 07.12.2022)
11. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:935-943. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.031.
12. ISO, International Organization for Standardization. ISO 20776-1:2019(EN) Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. 2019. (Erişim adresi: <https://www.iso.org/standard/70464.html> Erişim tarihi: 07.12.2022)
13. CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically—Eleventh Edition: M07. 2018. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests- Thirteenth Edition: M02. 2018.
14. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method Version 10.0 January 2022. (Erişim adresi: [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/disk\\_diffusion\\_methodology](https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology) Erişim tarihi: 07.12.2022)
15. Jonasson E, Matuschek E, Kahlmeyer G. The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles. 2020;75:968-978. Doi: 10.1093/jac/dkz548.
16. Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture- negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:202. Doi: 10.1186/cc12896.



17. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016;150:1251-1259. Doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1460.
18. Sigakis MJG, Jewell E, Maile MD, et al. Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes. *Anesth Analg* 2019 Nov;129(5):1300-1309. Doi: 10.1213/ANE.0000000000004072.
19. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med* 2019;15:547-554. Doi: 10.7326/M19-1696.
20. Boyles TH, Wasserman S. Diagnosis of bacterial infection. *SAMJ* 2015;105:5. Doi:10.7196/SAMJ.9647.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı Güncel Analizler Listesi. 2022. (Erişim adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/plan-ve-faaliyetler/Guncel\\_Calisilan\\_Analizler\\_listesi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/plan-ve-faaliyetler/Guncel_Calisilan_Analizler_listesi.pdf) Erişim tarihi:07.12.2022)
22. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011;49:3300-3308. Cilt 49. Doi:10.1128/JCM.00179-11.
23. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:490-526. Doi: 10.1128/CMR.00091-13.
24. Metin DY. Kandida Enfeksiyonlarında Kültür Dışı Tanı Yöntemleri. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2019. s. 68-74.
25. Weiss ZF, Leon A, Koo S. The evolving landscape of fungal diagnostics, current and emerging microbiological approaches. *J Fungi* 2021;9:127. Doi: 10.3390/jof7020127.
26. Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Elevation of blood (1→3)-beta-d-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron* 2001;89:15-9. Doi: 10.1159/000046037.
27. Moragues MD, Ortiz N, Iruretagoyena JR, et al. Evaluation of a new commercial test (Candida albicans IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:83-8. Doi: 10.1016/s0213-005x(04)73039-6.
28. Ponton J, Jones JM. Identification of two germ-tube-specific cell wall antigens of Candida albicans. *Infect Immun* 1986;54:864-868. Doi: 10.1128/iai.54.3.864-868.1986.
29. Ponton J, Quindos G, Arilla MC, Mackenzie DW. Simplified adsorption method for detection of antibodies to Candida albicans germ tubes. *J Clin Microbiol* 1994;32:217-219. Doi: 10.1128/jcm.32.1.217-219.1994.
30. Quindos G, Ponton J, Cisterna R. Detection of antibodies to Candida albicans germ tube in the diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:142-146. Doi: 10.1007/BF02018195.
31. Garcia-Ruiz JC, del Carmen Arilla M, Regulez P, et al. Detection of antibodies to Candida albicans germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1997;35:3284-3287. Doi: 10.1128/jcm.35.12.3284-3287.1997.
32. Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, et al. Clinical factors associated with a Candida albicans Germ Tube Antibody positive test in Intensive Care Unit patients. *BMC Infect Dis* 2011;9:60. Doi: 10.1186/1471-2334-11-60.
33. Pini P, Colombari B, Marchi E, et al. Performance of Candida albicans germ tube antibodies (CAGTA) and its association with (1 → 3)-β-D-glucan (BDG) for diagnosis of invasive candidiasis (IC). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:39-43. Doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.007.
34. Parra-Sánchez M, Zakariya-Yousef Breval I, Méndez CC, et al. Candida albicans Germ-Tube Antibody: Evaluation of a New Automatic Assay for Diagnosing Invasive Candidiasis in ICU Patients. *Mycopathologia* 2017;182:645-652. Doi: 10.1007/s11046-017-0125-9.
35. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 2016;20:149. Doi: 10.1186/s13054-016-1324-3.
36. Klont RR, Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, et al. Paradoxical increase in circulating Aspergillus antigen during treatment with caspofungin in a patient with pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2006;1:e23-5. Doi: 10.1086/505603.
37. Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57. Doi: 10.1016/S1473-3099(04)01045-X.
38. Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:323-31. Doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.005.

39. Steuber TD, Butler L, Sawyer A, et al. Comparison of blood cultures versus T2 Candida Panel in management of candidemia at a large community hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:997-1001. Doi: 10.1007/s10096-020-04144-8.
40. Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, et al. Fungal infections diagnosis- Past, present and future. *Res Microbiol* 2022;173:103915. Doi: 10.1016/j.resmic.2021.103915.
41. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol* 2018;27:2147. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.
42. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53. doi: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
43. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care* 2014;1:R58. Doi: 10.1186/cc13812.
44. Fındık D, Bayramoğlu G, Gültekin Korkmazgil B, et al. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Steril vücut sıvıları laboratuvar inceleme rehberi KLİMUD Kaynak No: 5; KLGMUD-SVS.REH.10/20.Ver02. Ankara: KLİMUD, 2020. ISBN: 978-605-84108-3-1.
45. Cillóniz C, Dominedò C, Magdaleno D, et al. Pure Viral Sepsis Secondary to Community-Acquired Pneumonia in Adults: Risk and Prognostic Factors. *J Infect Dis* 2019;220:1166-1171. Doi: 10.1093/infdis/jiz257.
46. Amin P, Amin P. Viral Sepsis. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* (Ed: JL Vincent). Springer, 2015. Electronic ISSN: 2191-5717s. 37-59.
47. Esen B, Albayrak N, Alışkan HE, et al. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri KLİMUD Kaynak No: 10. Ankara: Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd. Şti., 2015. ISBN: 978-605-84108-5-5.
48. WHO, World Health Organization. World Health Organization. (2020). Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020: World Health Organization, 2020. No. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.6. (Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254> Erişim tarihi: 07.12.2022).

# Sepsis Tanısında Biyobelirteçler

Bölüm  
11

161

CANAN ESİN SAĞLAM • ARZU TOPELİ İSKİT

Normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen özelliğe “biyobelirteç” ya da biyomarker denir. Bu tanım, 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Biyobelirteç Çalışma Grubu tarafından yapılmıştır<sup>1</sup>. Biyobelirteçler genel olarak kan, dışkı, idrar, tükürük gibi çeşitli biyolojik materyallerde ölçülebilen ve değerlendirilebilen tanı koymaya ve tedavi sürecini değerlendirmeye yardımcı moleküllerdir.

Sepsis, günümüzde modern tıp alanında gerçekleşen tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Son yıllarda ilaç teknolojilerindeki gelişmeye, antibiyotik çeşitliliğindeki artışa rağmen sepsis insidansında azalma olmadığı bildirilmektedir. Buna neden olan faktörler arasında organ transplantasyonlarında artış olması, agresif onkolojik kemoterapi ve radyasyon tedavisi, kortikosteroid ve immünosüpresif tedavilerin yaygın kullanımı, beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak yaşlı nüfus oranındaki artış, cerrahi protez uygulamaları, çeşitli invaziv aletlerin artmış kullanımı, antimikrobiyal ilaçların uygunsuz kullanımı ve antimikrobiyallere direnç gelişimi yer almaktadır. Hem sağlık açısından hem de ekonomik yönden önemli bir yük oluşturan sepsis için erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır<sup>2</sup>.

Sepsiste erken tanı konulması ile antibiyoterapi ve diğer tedavilere erken başlanabilir. Sepsisin en önemli nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonların tanısında altın standard olan kültür yöntemleri zaman almakta ve çeşitli nedenlerle yalancı pozitif veya negatif sonuçlar vermektedir. Tanıyı destekleyecek, erken tanıya olanak sağlayacak, doğru ve hızlı sonuç veren ve kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir destekleyici laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Bu amaçla biyobelirteçlerin kullanımına yönelik araştırmalar son yıllarda dikkat çekmektedir.

Sepsis Sağlık Kampanyası kılavuzları sepsisin klinik değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin yardımcı olacağını altını çizmekle birlikte Sepsis-3 tanımlamasında biyobelirteçlerin teşhis koymadaki rolü açıkça tanımlanmamıştır<sup>3</sup>.

Pierrakos ve Vincent'in<sup>4</sup> 2010 yılında yaptıkları derlemede sepsis biyobelirteçlerine ilişkin 178 farklı belirteci değerlendiren 3370 çalışma olduğu bildirilmektedir. Bu belirteçlerin çoğu tanısız değerinden ziyade prognostik değeri açısından araştırılmıştır. Sepsis tanısı ve tedavisi sırasında rutinde en çok kullanılan ve araştırılan iki biyobelirteç prokalsitonin (PCT) ve C-Reaktif Protein (CRP)'dir. Ancak ikisinin de sepsis ve diğer inflamatuvar süreçlerin ayırımında yeterince duyarlı ve özgül olduklarına ilişkin yeterli kanıt olmadığı bildirilmektedir. İncelenen yeni belirteçler arasında TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*), kompleman, eksozom, gelsolin, E-selektin, osteopontin, YKL-40, pentraksin-3, nötrofil apoptozis, serum miR-146, miR-150 ve miR-223, leptin, fibronektin, regülatuar T hücre sayılabilir<sup>5</sup>.

Enfeksiyon veya sepsis erken ve ayırıcı tanısında kullanılacak olan belirtecin karışılması gereken ihtiyaçlar şunlardır<sup>6</sup>;

- Biyokimyasal olarak stabil ve küçük kan hacminde çalışılabilirliği,
- Örneklem zamanı geniş (>48 saat) olmalı,
- Hızlı, ucuz, basit ve otomatize analiz yöntemiyle saptanabilirliği,
- Sonuçları laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilirliği,
- Eşik değeri iyi belirlenmiş olmalı,
- Duyarlılığı/negatif prediktif değeri  $\approx$ %100 ve özgüllüğü/pozitif prediktif değeri >%85 olmalı,
- Tanı süresini kısaltmalı,
- İnflamasyonun enfeksiyon kaynaklı olup olmadığını, organ disfonksiyonu veya şok gelişimini belirlemeyi kolaylaştırması,
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırabilirliği,
- Prognoz tayininde komplikasyonlu gidişi öngörebilirliği ve
- Antimikrobiyal tedavinin etkisini yansıtabilirliği.

Oda ısısında stabil olmaması ve yarılanma ömürlerinin kısa olmasından dolayı bazı biyobelirteçlerin ölçümü zordur. Bu nedenle böyle biyobelirteçlerin daha stabil olan proadrenomedullin, PCT, proatriyal natriüretik peptid, kopeptin ve proendotelin-1 gibi öncül parçalarının plazma düzeyleri ölçülmektedir<sup>7</sup>.

## Sepsiste Biyobelirteçler

Beyaz küre ve nötrofil sayımı, daha çok viral enfeksiyonlarda önem kazanan lenfosit düzeyi, CRP ve PCT periferik kandan ölçülen enfeksiyon ve inflamasyon biyobelirteçlerdir. Sepsis tanısı koymada ve tedaviye cevabın izlenmesinde genellikle birlikte çalışsalar da hiçbirinin ne tek başına ne kombine olarak sepsis için ideal tanı koydurucu olduğu söylenemez.

Nötrofil predominansı olan lökositoz erken dönem sepsis hastalarında gösterilmiştir. Ancak özellikle lökopeni, artmış mortalite ile ilişkilendirilmiş ve ciddi enfeksiyonlarda karşımıza çıkmaktadır. Hem CRP hem de PCT septik hastalarda hızlı yükseliş gösterir ve antibiyoterapinin sonlandırılmasında ikisi de yol gösterici olmakla

beraber sepsiste hangisinin daha önemli olduğu tartışması yıllardır süregelmektedir<sup>8</sup>.

Sepsis tanısını koymaya yardımcı ve tedavi sürecinde yol gösterici önemli biyomarkerları altı ana başlıkta inceleyebiliriz.

## 1. Akut Faz Reaktanları

### Serum Amiloid A Proteini (SAA)

Akut inflamasyon sırasında bazı sitokinler (IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) tarafından üretimi indüklenmekte ve normal fizyolojik durumlarda 1-5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  olan düzeyinin 1000 katı kadar üzerine çıkabilmektedir<sup>9</sup>. SAA, inflamasyon başladıktan sonra 8 saat içinde yükselir, 24 saatte en yüksek düzeye ulaşır, 48 saatten sonra azalmaya başlar<sup>7</sup>. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda, SAA düzeyi erken dönemde (genellikle klinik belirtiler başlamadan 2 gün önce) yükselir ve doruk değere ulaşır. İnflamatuar uyarı kesilince birkaç günde normale döner<sup>10</sup>.

### Seruloplazmin

Serumdaki düzeyi hepatobiliyer sepsiste enfeksiyöz bir belirteç ve gelişen disfonksiyonun habercisi olarak ölçülmektedir<sup>11</sup>.

### Ferritin

Akut faz reaktanı olarak ölçümü COVID-19 enfeksiyonu ile yeniden popülerlik kazanmıştır. 200 ng/mL'den yüksek düzeyleri kötü klinik ile ilişkilendirilmiştir.

### Alfa-1 Asid Glikoprotein ( $\alpha$ 1-AGP)

Karaciğerden sentezlenen ve salınan 41-43 kDa ağırlığında bir sialoproteindir. Ferritin ile birlikte septik şokta 28 günlük sağ kalımda ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skorları ile paralellik göstererek prognozda önemli belirleyiciler olabileceği ortaya konmuştur<sup>6</sup>.

### Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein (LBP)

Lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki endotoksine karşı immün yanıt sonrası karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir. Lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LBP)-endotoksin kompleksi Toll-like reseptör (TLR) 2 ve 4'ü aktive ederek inflammatuar yanıtın başlamasına yol açar. Normal serum değeri 5-15 mcg/mL'dir. Febril ve notropenik hastalarda 46.3 mcg/mL eşik değeri ile %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir<sup>12</sup>.

Toplum kaynaklı bakteriyel enfeksiyonların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan sistemik inflamasyonun ayırt edilmesinde; LBP, PCT'den üstün bulunurken; sepsis ve ağır sepsisin ayırt edilmesinde PCT, CRP ve IL-6, LBP'den daha üstün bulunmuştur<sup>13</sup>.

## Hepsidin

Karaciğerden sentezlenen ve sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisi olan hepsidin non-enfeksiyöz ve sağlıklı gruba göre enfeksiyon kaptanan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>14</sup>. Yeşilbaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis ve septik şoka sahip çocuklarda, sepsis dışındaki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit (WBC), IL-6, CRP, PCT gibi biyobelirteç düzeylerinin yanı sıra hepsidin düzeylerinin de daha yüksek olduğunu bulmuştur<sup>8</sup>.

## Pentraksin-3

Pentraksin-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye ve serum amiloid P proteinine benzeyen bir akut faz proteinidir. CRP inflamatuvar yanıt sırasında hepatositlerden, pentraksin-3 ise makrofaj, dendritik hücreler, lökosit ve endotelial hücrelerden salgılanmaktadır. Pentraksin-3 ağır septik hastalarda hastalığın ciddiyetini gösteren bir biyobelirteçtir. Ventilatörle ilişkili pnömonilerde erken dönemde plazma pentraksin-3 düzeyinin CRP'den daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir<sup>15</sup>.

## C-Reaktif Protein (CRP)

CRP ilk kez 1930 yılında *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu olan bir hastanın serumunda bakterinin hücre duvarından köken alan C-polisakkarite bağlanan bir protein olarak keşfedilmiştir<sup>16</sup>. CRP uzun süre özgül olmayan birçok akut faz reaktanından biri olarak kabul edilmiştir. CRP akut yaralanma, enfeksiyon ve diğer inflamatuvar uyarılar sonucu üretilir. Aynı zamanda altta yatan sistemik inflamasyonun da bir göstergesidir ve gelecekteki kardiyovasküler olayların kuvvetli bir habercisi olarak kabul edilmektedir<sup>9</sup>. Yakın zamanlı kanıtlar CRP'nin yalnızca bir belirteç olmadığını, aynı zamanda inflamatuvar hastalıklara katkıda bulunan bir proinflamatuvar madde olduğunu ortaya koymuştur. Bu özelliği proteinin iki konformasyonu olmasına bağlanmaktadır: Dolaşan doğal pentamerik CRP (pCRP) ve pCRP'nin ayrışma sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan monomerik izoformu (mCRP)<sup>17</sup>.

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku zedelenmesi durumlarında akut faz cevabının bir parçası olarak pCRP plazma düzeyleri 4.-6. saatlerde yükselmeye başlar ve her 8 saatte ikiye katlanarak 24-72 saat içinde 1000 kat veya daha fazla yükselebilmektedir. pCRP başlıca hepatositlerde sentezlenir ve katabolize edilir. Ekstrahepatik sentezi de olmakla beraber bunun plazma düzeylerine önemli bir katkısı yoktur. Dolaşan pCRP'nin yarı-ömrü yaklaşık 19-24 saattir. pCRP'nin fizyolojik koşullarda oldukça stabil olduğu düşünülmeyle beraber in vitro ortamda gösterildiği gibi in vivo ortamda da monomerik ünitelerine ayrıştığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. İzoformların farklılıklarının aydınlatılması potansiyel tedavi hedefi olarak kullanılabilirler<sup>17</sup>.

CRP düzeylerindeki yükselme enfeksiyonlara özgül değildir ve mutlak CRP konsantrasyon değerleri bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon ayırımında kullanılamaz. Enfeksiyonlar dışında romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar, miyokard

infarktüsü gibi doku nekrozları, nekrotizan pankreatit, çoklu travmalar, neoplazi, sistemik lupus eritematozus alevlenmesi sırasındaki vaskülit veya serozit ve muhtemelen bazı ilaçların doz aşımı CRP düzeylerini artıran nedenler arasında yer almaktadır<sup>9</sup>. Skleroderma, dermatomiyozit ve ülseratif kolit gibi bazı inflamatuvar durumlarda ise CRP cevabı çok hafiftir veya yoktur. Çok yüksek konsantrasyonlar (ör. >200 mg/L) genellikle ciddi enfeksiyonlara işaret etmektedir. Antibiyotik tedavisi başlandıktan 48-72 saat sonra CRP konsantrasyonlarında bir düşme olması beklenir. Aksi bir durum antibiyotikğin uygun veya yeterli olmadığını düşündürür. Devamlılık gösteren bir CRP yüksekliği ciddi hastalık, uzun hastanede yatış ve mortalite artışının bir habercisi olabilir.

Akut inflamatuvar süreçlere cevapta CRP artışı ve azalışı PCT'ye kıyasla daha yavaştır. Ancak CRP testinin nispeten daha ucuz oluşu ve her yerde kolayca uygulanabilirliği yaygın olarak kullanımına neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerde normal CRP konsantrasyonu yaklaşık 0,8 mg/L olup diurnal değişim göstermez, açlık durumundan ve yaştan etkilenmez. Altta yatan akut faz yanıtını etkileyen ilaçlar dışında (enfeksiyon için antibiyotik, inflamasyon için kortikosteroid gibi) çok az ilaç CRP konsantrasyonlarını etkilemektedir (statinler, niyasin, fibratlar gibi). Obesite, sigara içimi, diyabet, hareket-sizlik ve hormon tedavisi CRP konsantrasyonlarında hafif bir yükselme ile ilişkilidir. CRP yüksekliği ile ilişkili durumlar **Tablo 11.1**'de gösterilmiştir.

### High Sensitif C-reaktif Protein (hs-CRP)

CRP düzeylerinin 1990'ların ortasından itibaren daha yüksek duyarlılık ile ölçülmesi daha önce normal sınırlarda kabul edilen bazı düzeylerin önemli prediktif değeri olabileceğini göstermiştir. Standart CRP ölçümleri > 3 mg/L düzeyin üzerindeki değerleri raporlarken hsCRP ölçümleri 0,1 mg/L kadar düşük değerleri de raporlayabilmektedir ve böylece neonatal sepsis başta olmak üzere hastaların risk sınıflandırmasında kullanılabilir<sup>18</sup>.

### Prokalsitonin (PCT)

PCT, pratikte yaygın kullanılan ve yapılan çalışmalarda sıklıkla yer alan bir sepsis biyobelirtecidir. 2017'de Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi (FDA), PCT'yi akut solunum yolu enfeksiyonları ve sepsis için antibiyotik tedavisine rehber olabilecek bir biyobelirteç olarak onaylamıştır. PCT, 116 aminoasitten oluşan, moleküler ağırlığı 12793 Dalton olan bir proteindir. Tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon sırasında kalsitonin artışı olmaksızın kana prokalsitonin salınımı olmaktadır<sup>10</sup>.

PCT ilk kez stafilokokal toksik şok sendromunda tanımlanmıştır ve sonraki çalışmalarda sepsis ve inflamatuvar durumlar ile PCT arasındaki ilişki doğrulanmıştır<sup>19</sup>. Enfeksiyonlar sırasında tesadüfen fark edilen PCT artışı, belirteç olarak araştırılmasına neden olmuştur. PCT üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Ancak PCT'nin inflamatuvar reaksiyonlara ve sitokin kaskadına nasıl dahil olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Bakteriyel en-

Tablo 11.1 CRP Yüksekliği İle İlişkili Durumlar

Hastalık	Beklenen CRP düzeyi (mg/L)
<b>Enfeksiyonlar</b>	
Bakteriyel	>50-100
Fungal	>100
Ciddi viral	>100
<b>Enfeksiyon komplikasyonları</b>	
Akut romatizmal ateş	<150
Eritema nodosum (idiyopatik vakalar)	<100
Eritema nodosum (tüberküloz, inflamatuvar barsak hastalığı, poststreptokokal enfeksiyon, sarkoidoz vb. hastalıklara sekonder)	>100
<b>İnflamatuvar durumlar</b>	
Akut pankreatit (nekroz yok)	50-150
Kardiyak cerrahi ( <i>on-pump</i> )	50-170
Sistemik lupus eritematosus alevlenmesi	>100-150
<i>Graft versus host</i> hastalığı	<60
ANCA ilişkili sistemik vaskülit	<20
<i>Crohn</i> hastalığı	<50
Romatoid artrit	<100
Ankilozan spondilit	>10
<b>Nekroz durumu</b>	
Miyokard enfarktüsü	<20
Pulmoner emboli	>5
İskemik inme	<25
Tümör embolisi	<50
Nekrotizan pankreatit	>150
<b>Travma</b>	
Yanık (> %20)	>20-90
Çoklu travma	>150
<b>Malignansi</b>	
Lenfoma	10-100
Lösemi	<100
Karsinom	<100
Sarkom	<50
İlaç dozaşımı	>150

CRP: C-Reaktif Protein, ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor



feksiyonlarda PCT artışının tiroid bezi C hücre kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomili hastalarda da görülebilen yüksek PCT düzeyleri bu görüşü doğrulamaktadır. İnflamasyona bağlı olarak PCT'nin akciğer, karaciğer, barsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı bilinmektedir. PCT düzeylerinin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda, sepsis ve septik şok durumlarında arttığı gösterilmiştir. PCT düzeylerinin bakteriyel menenjitli olgularda arttığı, viral menenjitlerde ise plazma düzeylerinin değişmediği saptanmış ve özellikle de beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) yüksek PCT düzeylerinin bakteriyel menenjitlerin erken tanısında değerli olduğu belirlenmiştir<sup>20</sup>. Viral enfeksiyonlar, bazı atipik bakteriyel enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve hafif cerrahi işlemlerin belirgin PCT artışı yapmadığı bilinmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda PCT'nin CRP'den önce arttığı bildirilmektedir. Ayrıca CRP'den farklı olarak inflamasyon ile enfeksiyon ayırımını sağlamakta daha yararlıdır.

Sağlıklı bireylerde PCT düzeyleri ölçüm limitlerinin altındadır (<0,1 ng/mL). PCT'nin 0,5 ng/mL üzeri değerleri patolojik kabul edilmektedir. PCT düzeyi 0,5-2 ng/mL ise hafif yüksek, >10 ng/mL olan değerler yüksek, 1000 ng/mL'ye ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilmektedir. Ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, çoklu organ yetmezliklerinde ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde çok yüksek değerler görülebilmektedir<sup>10</sup>.

PCT'nin oda ısısında stabilitesi, ısıya, donma ve çözünmeye karşı direnci ve basit laboratuvar teknikleri ile ölçülebilir olması yanı sıra duyarlılığı, özgüllüğü ve maliyeti de klinik kullanıma girmesine etkili olmuştur. Mevcut PCT ölçüm yöntemleri enfeksiyonun başlangıcında ilk 4-6 saat içinde PCT serum düzeyi artışlarını saptayabilmek için yeterince duyarlı, hızlı ve özgüldür. PCT sentezi 4 saatte serumda ölçülebilir düzeye gelir ve 12-48 saatte tepe düzeye ulaşır. Klinik olarak PCT düzeyleri ampirik antibiyotik tedavisine başlamaya karar vermede, enfeksiyon kaynağını kontrol etmede ve antibiyotik tedavisinin süresine karar vermede yardımcı olmaktadır. PCT düzeyleri ayrıca bakteri kültürü ve viral testlerin sonuçlarına kolonizasyon ve invazyonu ayırt etmek açısından da katkıda bulunmaktadır<sup>21</sup>.

Yoğun bakım ünitelerinde PCT ölçümünün yarar sağladığı durumlar aşağıdaki gibi özetlenebilir<sup>10</sup>:

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken bir belirteci olarak,
- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçığında ve özgül olmayan abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesinde, sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılabilir.

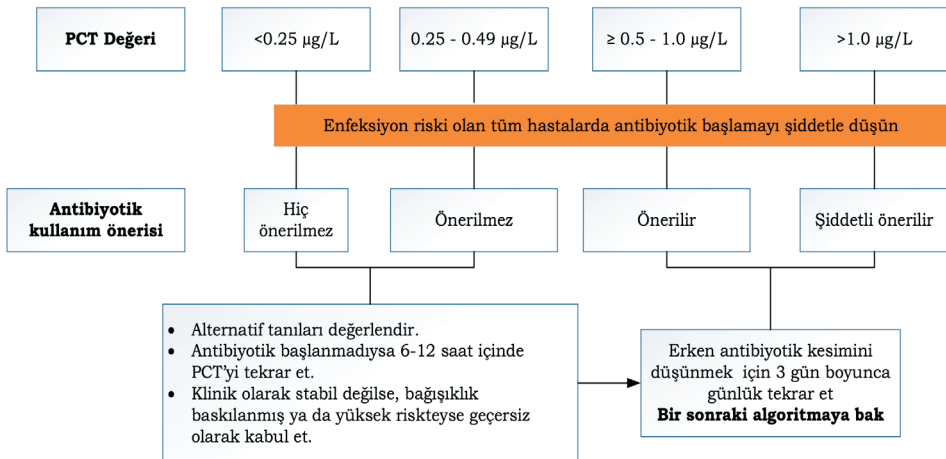
İnflamasyon nedeni olarak enfeksiyon ve enfeksiyon dışı durumları ayırt etmede farklı eşik değerleri önerilmektedir<sup>22</sup>. PCT eşik değerleri **Tablo 11.2'**de gösterilmiştir

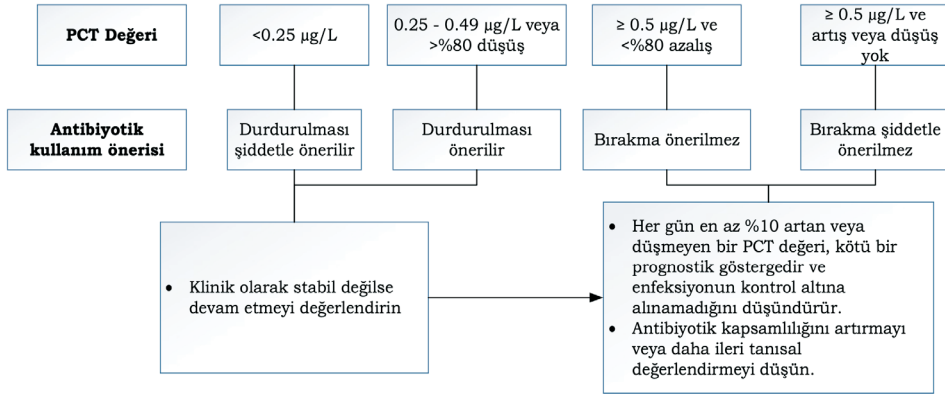
**Tablo 11.2** Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı durumları ayırt etmede önerilen prokalsitonin eşik değerleri<sup>22</sup>

Tanı	Eşik değeri	Duyarlılık/Özgüllük (%)
Akut menenjit (viral/bakteriyel ayrımı)	>0,5 ng/mL	94/100
Otoimmün hastalık (enfeksiyon yok/bakteriyel enfeksiyon ayrımı)	>0,5 ng/mL	100/84
Renal transplantasyon (akut atılım/enfeksiyon ayrımı)	>0,5 ng/mL	87/70
Pnömoni (viral/bakteriyel ayrımı)	2 ng/mL	63/96
İnvaziv/lokal enfeksiyon ayrımı	0,9 ng/mL	93/78
Pankreatit (ödematöz/steril nekroz/enfekte nekroz ayrımı)	>1,8 ng/mL	94/91
Yoğun bakım hastası (enfeksiyon yok/var ayrımı)	>0,6 ng/mL	67/61

PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanımının antibiyotik tedavisine başlamaya karar vermede yardımcı rol oynayarak gereksiz antibiyotik kullanımını önlediği ve tüm dünyada önemli bir sorun olmaya devam eden antibiyotik direnci gelişimi ile mücadeleye katkı sağladığı bildirilmektedir<sup>23</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, toplum kökenli pnomonilerde düşük PCT (<0,25 ng/mL) değerlerinde antibiyotik tedavisi önerilmezken,  $\geq 0,5$  ng/mL değerlerinde kuvvetle önerilmektedir<sup>24</sup>. Bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisinin başlanmasından sonraki ilk 24 saat içinde PCT düzeyinde %30'dan fazla düşme olması, uygun antibiyotiğin başlandığını ve enfeksiyonun kontrol altına alındığını göstermekte; PCT değerlerinde yeniden yükselme olması da tedavi değişikliği gerektiğini göstermektedir<sup>24</sup>. Kritik hastalarda PCT endikasyonu başlıca dört maddeyi kapsar: Bunlar ciddi bakteriyel enfeksiyon tanısı, sepsis ciddiyetini değerlendirme, tedavinin uygunluğunun ölçümü ve uygun antibiyotik reçetelemedir<sup>25</sup>.

PCT düzey ölçümlerine göre antibiyotiğe başlama ve de-eskalasyon ya da sonlandırma amaçlı klinisyene ışık tutabilecek algoritmalar **Şekil 11.1** ve **Şekil 11.2**'de yer almaktadır<sup>26</sup>.

**Şekil 11.1** Sepsiste başlangıç prokalsitonin (PCT) değerine göre antibiyotik başlama algoritması.



**Şekil 11.2** Sepsiste prokalsitonin (PCT) takibine göre antibiyotik yönetimi.

## 2. Sitokinler

Sitokinler monositler, makrofajlar, lenfositlerin yanı sıra endotelial hücreler, fibroblastlar ve stromal hücrelerden salınan proinflamatuvar ve/veya antiinflamatuvar rol oynayan sepsis biyobelirteçleridir. Sitokinler hücre yüzey reseptörlerine tutunup kompleks mekanizmalarla hücre içi sinyalizasyonu başlatırlar. Bu da immün cevapta önemli yer tutar. Yarılanma ömürleri kısa olup birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişir. Sitokinlerin aşırı sentezinin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir<sup>27</sup>.

### Tumor Nekrozis-alfa (TNF-alfa)

TNF-alfa üzerinde en çok çalışma yapılmış proinflamatuvar pleiotropik (bir genin birden fazla fenotipik etkiye sahip olması) sitokindir. Sepsiste aktive makrofajlardan ve diğer immün hücrelerden hızlıca salınır ve yüksek düzeyleri artmış mortalite ile ilişkilidir<sup>28</sup>.

### İnterlökin (IL) - 1β

TNF alfa gibi bir proinflamatuvar sitokin olup, enfeksiyon ve doku hasarında doğal immün yanıtın başlamasında önemli rol oynar. Sepsiste erken mortalitede bir indikatör olarak non enfeksiyöz hastalara göre enfeksiyöz hastalarda artışı gösterilmiştir<sup>28</sup>.

Ayrıca IL-1 romatoid artritteki inflamasyon ve doku hasarında rol oynayan anahtar mediatördür<sup>29</sup>. Spesifik sitokinlerin sentezinin inhibisyonu veya aktivitesinin blokajı inflamatuvar hastalıkların ilerlemesinde önleyici etki yapabilir. Buna göre IL-1 antagonisti ile birlikte anti TNF-alfa antikoruna septik şok tedavisinde denenmektedir.

### İnterlökin - 6 (IL-6)

IL-6, bakteriyel enfeksiyon için özgül olmayan; viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, travma, cerrahi girişim ve malignite durumlarında da artan ve inflamasyonun şiddetini gösteren pro ve antiinflamatuvar bir sitokindir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. Plazma düzeyi 1-3 saat içinde yükselir; fakat kısa sürede düşer<sup>30</sup>. Son yapılan çalışmalardan birinde IL-6'nın sepsisin ağır sepsis ve septik şoka ilerlemesini belirleyebilmek için ideal bir gösterge olmadığı saptanmıştır<sup>31</sup>.

İnflamatuvar süreçlerde IL-6, TNF-alfa ve CRP arasında belirgin bir korelasyon gösterilmiştir. IL-6'nın yüksek düzeylerinde TNF-alfa ve IL-1 $\beta$  üretimini azaltıp interlökin-10 (IL-10) ve kortizol salınımına neden olduğu ve sepsiste hastalığın ağırlığı ile seviyesinin arttığı bilinmektedir<sup>32</sup>.

COVID-19 hastalarında da IL-6 düzeyleri yüksek gösterilmiştir<sup>33</sup>. Tedavide IL-6 reseptörlerine antagonistik etki gösteren insan monoklonal antikor olan tocilizumab kullanıma girmiştir.

### İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10 yardımcı T lenfositlerinden salınır ve monositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  salınımını azaltır. Yalnızca antiinflamatuvar etki göstermekle kalmayıp B hücre proliferasyonuna ve immunglobulin salınımına da katkıda bulunur. IL-10 düzeylerinin artması, CRP ve neopterin düzeyleriyle paralel olarak akut faz reaksiyonunu gösterir<sup>34</sup>. IL-10'un yüksek bulunduğu hastalarda daha sık septik şok geliştiği ve mortal seyir izlendiği bildirilmiştir<sup>35</sup>.

### İnterlökin-12 (IL-12)

IL-12, proinflamatuvar bir sitokin olup, aktive mononükleer fagositler ve dendritik hücrelerden salınır. İntrasellüler patojenlere karşı immun yanıtta etkilidir. NK (natural killer) sitolitik etkisini artırır. T lenfosit ve NK hücrelerden interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) salınımını artırır. IFN- $\gamma$  ise, en önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Preoperatif hastalarda monositlerin IL-12 ekspresyonundaki selektif eksiklikler postoperatif sepsisten ölüm ile ilişkilendirilmiştir.

### Neopterin

Aktif T lenfositlerden salınan IFN- $\gamma$ 'nın uyarımı sonucu monosit ve makrofajlardan sentezlenen bir sitokindir. Neopterin hücrel immunitenin duyarlı bir göstergesidir. Normal plazma düzeyi 10 nmol/L olan neopterin, inflamasyon ve özellikle Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonun klinik göstergesi olarak kullanılabilir<sup>36</sup>. Bakteriyel enfeksiyonlu ve sepsisli hastalarda mortalite ve prognoz tahmininde PCT ile benzer değere sahiptir. Neopterin, CRP ve PCT'den farklı olarak, viral enfeksiyonlarda oldukça yüksek düzeylere çıkar ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu sırasında gelişen viral enfeksiyonların izleminde değerlidir<sup>37</sup>.

## Makrofaj Migrasyon İnhibe Edici Faktör (MIF)

MIF, aktive edilmiş T-lenfositlerinin kültür ortamında, hormon, sitokin ve tiyoredoksinlerin özelliklerinin bir kombinasyonunu sergileyen, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan potansiyel bir sitokin olarak kabul edilen proteindir<sup>38</sup>. MIF konsantrasyonu enfeksiyon sırasında artar ve şiddetli sepsis ve septik şoklu olgularda çok yüksek seviyelere ulaşır. Ancak cerrahi stres ve diğer yaralanmalarda da MIF seviyelerinin artabileceği bilinmektedir. İnflamatuvar yolların ana düzenleyicilerinden birisi olarak kabul edilir. Bozza ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yüksek MIF seviyelerinin sepsiste organ yetmezliklerinin ve kötü sonlanımın erken bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır<sup>39</sup>.

## 3. Kemokinler

Kemokinler inflamatuvar reaksiyonlarda ve immünite gelişiminde anahtar rol oynayan 40 küçük peptidten oluşan bir ailedir.

### Growth-related gene product alpha (GRO- $\alpha$ ) ve IL-8

Enfeksiyon sahasına nötrofil migrasyonu sağlayıp fagositozu indükleyerek güçlü nötrofil kemotaksisi sağlarlar. Yüksek growth-related gene product alpha (GRO- $\alpha$ ) seviyeleri sepsisten septik şoka kötü progresyonla ilişkilendirilmiştir<sup>40</sup>.

Bazı çalışmalarda, ilk 48 saat içinde IL-8 düzeylerinin yüksek seyretmesiyle hastalığın prognozunun kötü olması ve mortalite hızının yükselmesi arasında bir bağlantı olduğu bulunmuştur<sup>41</sup>. Ancak sepsis tanısında PCT'den bir üstünlüğü yoktur ve rutin kullanımda yer bulamamıştır.

## 4. Hücre Yüzey Belirteçleri

### CD64

Nötrofil, monosit ve T hücrelerin aktivasyon durumları ile ilgili bilgi veren bu belirteçlerin en dikkat çeken bir miyeloid belirteç olan CD64'tür. Bakteriye enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar. Prematüre ve miadında doğan bebeklerde bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>42</sup>.

Bu yüzey belirtecini ölçmek için altın standard akım sitometrisidir. Alınan kan numunesi hiç zaman bekletilmeden çalışılmalıdır. Ölçümü zor olan CD64 ün bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında da duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu yüzden kullanımı yaygın değildir<sup>43</sup>.

### Presepsin (sCD14-ST)

Presepsin; biyokimyasal yöntemlerle tespit edilebilen ve sepsis tanısında kullanılan, gelecek vadeden yeni bir monosit aktivasyon belirteçidir. Yetişkinlere göre bebekler-

de daha yüksek seviyelerdedir. Enfeksiyöz ajanlara maruziyet durumunda pro-inflamatuvar sinyal kaskadı aktivasyonundan sonra dolaşıma salınan CD14' ün bir alt tipidir. Presepsin sepsiste iki saat gibi kısa bir sürede hızlı bir şekilde artar, üç saatte zirve yapar, dört-sekiz saatte düzeyi azalmaya başlar<sup>44</sup>.

CD14; monositler, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, B hücreleri, dendritik hücreler, gingival fibroblastlar, keratinositler ve insan bağırsak epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin membran yüzeyinde eksprese edilen bir glikoproteindir. LPS ve LPS bağlayıcı protein kompleksleri için spesifik ve yüksek afiniteli bir reseptör olarak görev yapar. LPS ile tetiklenen apoptozu düzenler ve inflamatuvar kaskadı aktive ederek sistemik yanıtı sebep olur. Ayrıca CD14, gram pozitif bakterilerin ana hücre duvarı bileşeni olan peptidoglikanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli bakteri ürünlerinin tanınmasında görev alır<sup>45</sup>. Presepsin seviyelerinin, septik hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu; sistemik inflamasyon tanılı veya sağlıklı kabul edilen canlılarda IL-6 ve D-dimer'den daha önce yükseldiği tespit edilmiştir<sup>46</sup>. Böbrek yetmezliğinde presepsin seviyeleri artar ve sepsis tanısında yanlış pozitifliğe neden olabilir.

### Myeloid Hücrelerden Salınan Tetikleyici Faktör-1 (TREM-1)

Myeloid hücrelerden salınan TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*), akut inflamasyon sırasında nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositlerin aktivasyonu ile salınır. İmmünoglobulin süper ailesinden bir hücre yüzey reseptörüdür. Bakteri veya mantarlara yanıt olarak upregüle olur ve liganda bağlandığında, sinyal transdüksiyon molekülü DAP12 aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır<sup>47</sup>. Enfeksiyöz durumların aksine, TREM-1'in inflamatuvar bağırsak hastalığı ve SIRS gibi non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklarda upregüle olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, TREM-1 salınımının murin sepsis modellerinde koruyucu olduğu gösterilmiştir, bu da TREM-1'i potansiyel bir belirteç yapmaktadır<sup>48</sup>.

Çeşitli çalışmalarda, bir tanı belirteci olarak TREM-1 kullanımı araştırılmıştır ve CRP ve PCT'den daha duyarlı ve daha özgül olduğu gösterilmiştir. TREM-1'in çözünür bir formu soluble TREM-1 (sTREM-1), aktif fagositik hücre zarlarından geçer ve insan vücut sıvılarında saptanabilir. pnömoni şüphesi olan mekanik ventilasyondaki hastalar üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada, bronkoalveolar sıvıdan hızlı immüno blot test ile elde edilen sTREM-1'in yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir ve pnömoni teşhisi için standart parametreler ile karşılaştırıldığında en güçlü bağımsız belirleyici olduğu bildirilmiştir<sup>49</sup>.

### Serum Çözünür Ürokinaz Reseptörü (Serum Soluble Urokinase Receptor; SuPAR)

SuPAR, ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün çözünür formu olup başlıca nötrofil, aktive T lenfositler ve makrofajlardan salınır. Kan, bronkoalveolar lavaj, plevral sıvı, idrar ve BOS'tan ölçümü yapılabilmektedir. Plazma SuPAR düzeylerinin immün aktivasyonu gösterdiği ve çeşitli enfeksiyonlar ile sepsis tanı ve tedavi

takibinde kullanılabilen bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Koagülasyon kaskadında plazminojen aktivasyonunda rol alan ürokinaz reseptörünün çözünür formu olan SuPAR'ın plazma düzeyleri çeşitli enfeksiyonlarda ve enfeksiyon dışı hastalıklarda araştırılmış ve tüberküloz, sepsis ve HIV enfeksiyonunun tanı ve tedavi takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir<sup>50</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Kırım-Kongo kanamalı ateşi olan hastalarda plazma SuPAR düzeylerinin tanı ve mortalite tahmininde değerli bir gösterge olduğu ifade edilmiştir<sup>51</sup>. Koch ve ark., 273 sepsis tanılı (n=197) ve septik olmayan (n=76) yoğunbakım hastasında yoğunbakıma yatış esnasında ölçülen suPAR düzeyinin septik olanlarda belirgin arttığını tespit etmişlerdir. Hastalıktan kurtulan ya da mortal seyreden olgularda ise 8 ng/mL eşik değerinin güvenilir bir ayırım yapabildiğini göstermişlerdir<sup>52</sup>.

## 5. Hormon Yapıdaki Biyobelirteçler

### Adrenomedullin (ADM)

ADM; sürrenal medullası, akciğerler, santral sinir sistemi, vasküler düz kas hücreleri gibi pek çok dokudan salınan peptid yapısındaki en potent vazodilatatördür. Periferik kan monositlerinde tespit edilen ve makrofajlara transformasyonları sırasında arttığı bulunan adrenomedullinin proinflamatuvar sitokin sekresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Güçlü vazodilatör etkisine rağmen endotelial bariyerin stabilizasyonunu sağlar, endotelial hücre apoptozisini engeller. Oksidatif stresi azaltır, endotoksinler veya sitokinlere bağlı bozulan endotel permeabilitesi ile gelişen inflamatuvar eksudayı sınırlandırır<sup>53</sup>. Ayrıca plazma düzeyinin sepsis ve septik şokta dikkate değer bir şekilde yükseldiği, böylece bakterisidal, antiinflamatuvar ve pozitif inotropik özellikleri ile lokal vazodilatatör etkisi sayesinde, dokuların hipoksik hasarını sınırlayarak sepsiste yararlı olabileceği düşünülmektedir<sup>54</sup>.

Normal plazma düzeyi 1-10 ng/mL arasındadır ve inflamatuvar süreçle birlikte artmaya başlar. Dolaşımdan çabucak temizlendiği için ADM'nin güvenilir bir ölçümünü yapmak zordur. Bu yüzden daha stabil olan orta bölge fragmanı pro-ADM'nin düzeyleri ölçülmektedir<sup>55</sup>. Sepsis ve SIRS'ın ayırt edilmesinde PCT'den üstün bulunmakla birlikte, ADM'nin sepsisin erken tanısında PCT ile kombine olarak çok daha değerli bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir<sup>56</sup>.

### Endotelin-1 (ET-1)

ET-1 endotel hücreleri tarafından salınan, etkileri uzun süren, 21 amino asit uzunluğunda potent vazokonstriktör bir peptittir. Septik şokta endotelin seviyeleri artar ve bu artış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur<sup>57</sup>. Endotelin akciğerde pulmoner arteriyel hipertansiyona ve bu yolla sepsisin neden olduğu akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) yol açmaktadır. Bunun yanında alveollerde lökosit birikimine ve interstisyel ödeme de neden olmaktadır. Portal vende kasılmaya neden olarak hepatositlerde hasara neden olmaktadır. İnsanlarda endotelin infüzyonu azalmış kardiyak debi, pulmoner ve splanknik yatakta vazokonstriksiyon gibi sepsiste gerçekleşen de-

ğişikliklere benzeyen kardiyovasküler olaylara neden olmaktadır<sup>58</sup>. Sepsis ve endotoksemide barsak mukozasında artmış ET-1 seviyeleri gösterilmiştir. Wilson ve ark.<sup>59</sup> septik sıçanlarda endotelin antiserumu kullanarak intestinal mikrodolaşımı düzeltmiş ve intestinal kan akımını tekrar sağlamıştır. Yinelenen pro-ET-1 ölçümlerinin, özellikle toplum kökenli enfeksiyonlarda CRP düzeyi ve lökosit sayısına göre daha yüksek negatif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir<sup>60</sup>.

## Anjiopoetin 1 ve Anjiopoetin 2

Vasküler bariyer yıkımına neden olan endotel aktivasyonu, sepsisin ve çoklu organ disfonksiyon sendromunun patofizyolojisinde oldukça önemli bir role sahiptir<sup>61</sup>. Anjiopoetin 1 (Ang 1) ve anjiopoetin 2 (Ang 2), endotel hücrelerinde bulunan Tie-2 reseptör tirozin kinazını bağlayan peptid ligandlarıdır. Endotele özgü olan Tie-2 reseptörünün bir ligandı olan, damar koruyucu faktör olarak da bilinen Ang 1 fonksiyonunun, sepsis sırasında antagonisti olan Ang 2 tarafından inhibe edildiği tespit edilmiştir<sup>62</sup>. Bununla birlikte, ligand aynı zamanda damarların yeniden şekillenmesi, anjiyogenezin ve pulmoner hipertansiyonun uyarılması ile de ilişkilendirilmiştir. Bu da damar korumasını optimize ederken olası zararlı etkileri en aza indirmeye yönelik stratejilerin gerekli olduğunu göstermektedir. Sepsisin yol açtığı Ang 1 basılanmasının ve Ang 2'nin yükselmesinin organ hasarının göstergesi olabileceği tahmin edilmektedir<sup>63</sup>. Ricciuto ve ark. yaptığı bir kohort çalışması sepsis hastalarında yüksek Ang 1 ve düşük Ang-2 seviyelerinin gözlemlendiğini ortaya koymuştur<sup>63</sup>. Klinik sepsiste, Ang 2 / Ang 1 oranındaki artış, akut vasküler disfonksiyonun bir göstergesidir.

## Kopeptin

Arginin-vazopressin (AVP), hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler nükleusundan salgılanan, hipofizde depolanan bir hormondur. Asidoz, hipovolemi, hipotansiyon, hipoksi, hiperosmolarite, enfeksiyonlar AVP salınımını uyaran başlıca faktörlerdir. Ayrıca hipotalamik nörotransmitterler, nöropeptidler, asetil kolin, histamin, bradikinin, anjiotensin II gibi hormonlar, morfin, nikotin, trisiklik antidepresanlar, kemoterapötik ajanlar, antikonvülzanlar gibi ilaçlar, bulantı, kusma, ağrı, hipoglisemi gibi durumlar da salınımında rol oynar<sup>64</sup>. AVP birçok hastalığın patogeneğinde rol almaktadır. Esas görevi vücut sıvılarının osmolaritesini düzenlenmektir. Böbrekteki toplayıcı kanal hücrelerinin suya geçirgenliğini arttırarak suyun geri emiliminin arttırır, idrarın konsantrasyonunu sağlar, idrar osmolaritesinin plazma osmolaritesinden daha yüksek olmasına neden olur.

AVP pulsatil salgılandığı, instabil olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için ölçümü zorlaşmakta ve rutin kullanımı mümkün olmamaktadır. AVP ve kopeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan pre-provazopressinden oluşurlar. Bu peptid; AVP, nörofizin 2, sinyal peptidini ve kopeptini içerir. Kopeptin proAVP'nin C terminal parçasıdır. AVP'nin aksine oda sıcaklığında serum veya plazmada uzun



süre stabil kalan bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır<sup>65</sup>. Sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı ile takip edilen hastaların plazma kopeptin seviyeleri sağlıklı kişilere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur<sup>66</sup>. Morgenthaler ve ark. tarafından yapılan çalışmada sepsisin şiddeti ile birlikte kopeptin seviyelerinin artış gösterdiği saptanmıştır<sup>65</sup>. Krüger ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada toplum kökenli pnömoni olgularında hastalığın ağırlığı ile birlikte kopeptin seviyesinin arttığı, prognozu göstermede CRP ve kan lökosit sayımından daha değerli olduğu yönünde görüş bildirilmiştir<sup>67</sup>. Seligman ve ark. tarafından ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olguları ile yapılan çalışmada sepsis ağırlığı ve mortalite oranını belirlemede kopeptinin biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir<sup>68</sup>.

## 6. Diğer Biyobelirteçler

### Laktat

Laktat, oksijen yetersizliğinde vücuttaki dokular tarafından üretilen bir glukoz metabolitidir. Laktat normalde karaciğer ve böbrekler tarafından atılır ve stressiz hastalarda kandaki laktat konsantrasyonu yaklaşık 1,5 mmol/L'dir<sup>69</sup>. Sepsis ve septik şokta hipoperfüzyona bağlı yetersiz doku oksijenizasyonunu değerlendirmede  $\geq 4$  mmol/L değerleri tanısal olarak anlamlıdır. Sepsiste laktat yüksekliği, doku perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin ve buna bağlı olarak anaerobik metabolizma artışının göstergesidir. Aynı zamanda hepatik laktat ekstraksiyonunda ve kullanımında da bir düşüş meydana gelir<sup>70</sup>. Sepsis hastalarında laktat düzeyinin mortalite ilişkili olduğu ve tanı anında yüksek serum laktat düzeylerine sahip hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir<sup>71</sup>. Sepsis-3 tanımlamasında da laktat yüksekliğinin şok ve organ disfonksiyonundan bağımsız olarak mortalite ile ilişkisi belirtilmiştir.

Normal ya da normale yakın laktat düzeylerinin prognozun belirlenmesinde yetersiz olabileceği düşüncesi nedeniyle zaman içinde seri ölçümler veya laktat klirensinin organ yetmezliği ve mortalitenin saptanmasında daha iyi prognostik faktörler olabileceği bildirilmiştir. Laktat klirensinin, global doku hipoksisinin geri dönüşümünü gösterebileceği ve mortalite oranının azalması ile ilişkili olabileceği savunan çalışmalar vardır<sup>72</sup>.

'Laktat Klirensi = (İlk Laktat - İstenilen Saatteki Laktat) / İlk Laktat \* 100' formülüyle hesaplanır.

Sepsis ve sepsise bağlı organ yetmezliklerinin tanısını koymada, tedavi yanıtını ve prognozu tahmin etmede halen onlarca biyobelirteç üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan bazıları;

- Human lökosit antijen-D related (HLA-DR)
- Isı şok protein (HSP) 70 ve HSP 90
- Soluble (s) E-selectin, L-selectin
- Pankreatik taş proteini

- Intracellular cell adhesion molecule 1 (ICAM-1), Avascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1),
- Olfactomedin-4
- Osteopontin
- Leptin
- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
- Heme oxygenase-1 (HMOX1)
- Selenoproteinler
- Asymmetric dimethylarginine
- L-arginine
- Mannose-binding lectin
- Melatonin
- $\alpha$ 1-acid glycoprotein ( $\alpha$ 1AG)
- 16S rDNA
- Laktoferrin
- Serum ischemia-modified albumin (IMA)'dir.

Bu moleküllerin hiçbiri henüz ideal bir biyobelirtecin kriterlerini karşılayamamıştır. Bazılarının tespiti için gelişmiş laboratuvar teknolojisine ihtiyaç duyulmakta, bazılarının sonuç elde etme süresi uzun ya da aşırı maliyetlidir. Rutin kullanımda popülerlik kazanamamışlardır. Bu belirteçlerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için pediatrik ve geriatric hastaların da dahil olduğu geniş popülasyonlarda, farklı hastalık spektrumlarını da içerecek şekilde araştırılması, cinsiyet, yaş, hamilelik gibi değişkenlere göre referans aralıklarının ve eşik değer çalışmalarının belirlenmesi, maliyet etkin ve hızlı geri dönüşü olan testler şeklinde sunulması gerekmektedir<sup>73</sup>.

## Omikler

Sepsisin geleceğinde önem taşıyan yeni nesil biyobelirteçler arasında tanıda altın standart olan kan kültürlerinin yerine konabilecek, enfeksiyona neden olan bir bakteri DNA'sı ya da viral bir proteinin kanda gösterilmesi gibi yüksek teknoloji gerektiren omikler adı verilen transkriptomik genler, proteomikler ve metabolomikleri sayılabilir<sup>74</sup>. Klasik biyobelirteçlerle birlikte ya da tek başlarına güvenlik analizlerinin yapıldığı pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Sepsis, hızlı tanı ve tedavi gerektiren tıbbi bir aciliyettir. Tanıda başta plazma olmak üzere farklı vücut dokularından örneklenen biyobelirteçler önem taşımaktadır. Bu belirteçler, enfeksiyonun şiddeti ve vücudun yanıtı hakkında bilgi verir, bu sayede hastalığın ilerlemesi engellenebilir ve tedavi başarı şansı artar. Biyobelirteç teknolojisi sürekli gelişmekte ve daha spesifik ve duyarlı belirteçlerin keşfi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bilimsel araştırmaların teşviki, etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili

aydınlatici bilgiler sunacaktır. Gelecekte daha hassas ve hızlı biyobelirteçlerin kullanımıyla sepsisin daha etkili bir şekilde yönetilebilmesi mümkün olabilir.

## Kaynaklar

1. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2001;69(3):89-95. Doi: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
2. Balk RA. Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Critical care clinics*. 2000;16(2):179-192. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70106-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70106-8)
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. *Jama*. 2016;315(8):801-810. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
4. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*. 2010;14(1):1-18. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc8872>
5. Hall T, Bilku D, Al-Leswas D, Horst C, Dennison A. Biomarkers for the differentiation of sepsis and SIRS: the need for the standardisation of diagnostic studies. *Irish journal of medical science*. 2011;180(4):793-798. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0741-1>
6. Garcia PCR, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta paediatrica*. 2007;96(12):1829-1831. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00564.x>
7. Sönmez Ö. Plevral Efüzyonlu Hastalarda Serum C-Reaktif Proteinin Tanısal Değerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim - Araştırma Hastanesi, 2005; 73.
8. Yeşilbaş O, Şevketoğlu E, Duramaz BB, et al. Role of hepcidin in the diagnosis of sepsis and septic shock in children. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(3):517-524. Doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1707-120>
9. Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(5):282-289. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.37>
10. Günel Ö, Barut H. Sepsis ve prokalsitonin. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2009;31(4):502-512.
11. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. Patterns of correlation of plasma ceruloplasmin in sepsis. *Journal of Surgical Research*. 2008;144(1):107-110. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.03.024>
12. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition. *International Journal of Medical Microbiology*. 2007;297(5):353-363. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.04.001>
13. Gañi S, Koldkjær OG, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Critical care*. 2006;10(2):1-10. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc4866>
14. Li H, Rose MJ, Tran L, et al. Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2009;59(3):171-180. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2009.02.004>
15. Lin Q, Fu F, Shen L, et al. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. *Heart & Lung*. 2013;42(2):139-145. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2012.11.005>
16. R&DSYSTEMS, <http://www.rndsyste.ms.com>. C-Reactive Protein, Technical Information. Accessed 01/06/2012, 2012.
17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-1812. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
18. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(3):396-402. Doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.3.2009052>
19. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2011;96(6):228-233. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300178>
20. Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, et al. Can procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for meningitis? *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(3):169-174. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.21746>

21. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(7):2325-2329. Doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.00655-10>
22. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Critical care clinics*. 2011;27(2):253-263. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.01.002>
23. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC medicine*. 2011;9(1):1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-107>
24. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(10):1059-1066. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1297>
25. Wolff M, Bouadma L. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU. *Critical Care*. 2010;14(6):1-2. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc9330>
26. UNMC, <https://www.unmc.edu/intmed/divisions/id/asp/procal.html>. Procalcitonin (PCT) Guidance. Accessed 01.07.2023.
27. Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(2):106-113. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199301143280207>
28. Calandra T, Baumgartner J-D, Grau GE, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon- $\alpha$ , and interferon- $\gamma$  in the serum of patients with septic shock. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;161(5):982-987. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/161.5.982>
29. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*. 1991; 77(8): 1627-1652. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V77.8.1627.1627>
30. Lvovschi V, Arnaud L, Parizot C, et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study. *PLoS One*. 2011;6(12):e28870. Doi: <https://doi.org/10.1371/annotation/bc7e1a29-020d-4320-8f07-4dda4147fe11>
31. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*. 2005;29(4):169-175. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.010>
32. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(5):878-888. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
33. Huang L, Zhao X, Qi Y, et al. Sepsis-associated severe interleukin-6 storm in critical coronavirus disease 2019. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(10):1092-1094. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00522-6>
34. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal of experimental medicine*. 1991;174(5):1209-1220. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.174.5.1209>
35. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(1):176-180. Doi: <https://doi.org/10.1086/315214>
36. Kozłowska-Murawska J, Obuchowicz AK. Clinical usefulness of neopterin. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2008;61(10-12):269-272.
37. Çağla Sönmezer M, Tülek N. Biomarkers in Bacterial Infections and Sepsis. *Klinik Journal*. 2015;28(3):96-102. Doi: <https://doi.org/10.5152/kd.2015.20>
38. Petrovsky N, Socha L, Silva D, et al. Macrophage migration inhibitory factor exhibits a pronounced circadian rhythm relevant to its role as a glucocorticoid counter-regulator. *Immunology and cell biology*. 2003;81(2):137-143. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.0818-9641.2002.01148.x>
39. Bozza FA, Gomes RN, Japiassú AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock*. 2004;22(4):309-313. Doi: <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000140305.01641.c8>
40. Vermont CL, Hazelzet JA, de Kleijn ED, et al. CC and CXC chemokine levels in children with meningococcal sepsis accurately predict mortality and disease severity. *Critical Care*. 2006;10(1):1-8. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc4836>
41. Spyridaki A, Raftogiannis M, Antonopoulou A, et al. Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by Gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(7):3819-3825. Doi: <https://doi.org/10.1128/aac.05798-11>

42. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Current opinion in infectious diseases*. 2008;21(3):223-227. Doi: <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282fa15dd>
43. Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, et al. Simultaneous quantitative analysis of FcγRI (CD64) expression on neutrophils and monocytes: a new, improved way to detect infections. *Journal of immunological methods*. 2007;328(1-2):189-200. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.09.002>
44. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(23-24):2157-2161. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.024>
45. Mussap M, Noto A, Fravega M, et al. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(sup2):12-14. Doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.601923>
46. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of infection and chemotherapy*. 2012;18(6):891-897. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2>
47. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *The Journal of Immunology*. 2000;164(10):4991-4995. Doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.10.4991>
48. Gibot S, Buonsanti C, Massin F, et al. Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock. *Infection and immunity*. 2006;74(5):2823-2830. Doi: <https://doi.org/10.1128/iai.74.5.2823-2830.2006>
49. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(5):451-458. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031544>
50. Rabna P, Andersen A, Wejse C, et al. Urine suPAR levels compared with plasma suPAR levels as predictors of post-consultation mortality risk among individuals assumed to be TB-negative: a prospective cohort study. *Inflammation*. 2010;33(6):374-380. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9195-2>
51. Yilmaz G, Köksal I, Karahan SC, et al. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clinical biochemistry*. 2011;44(14-15):1227-1230. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.07.006>
52. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical care*. 2011;15(1):1-14. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc10037>
53. Hippenstiel S, Witzernath M, Schmeck B, et al. Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability. *Circulation research*. 2002;91(7):618-625. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000036603.61868.F9>
54. Yang S, Zhou M, Fowler DE, et al. Mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis: down-regulation of proinflammatory cytokines. *Critical care medicine*. 2002;30(12):2729-2735. Doi: [10.1097/01.CCM.0000038742.20454.DF](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000038742.20454.DF)
55. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, et al. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004;25(8):1369-1372. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.06.019>
56. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, et al. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2013;51(5):1059-1067. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0595>
57. Voerman HJ, Stehouwer C, van Kamp GJ, et al. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Critical care medicine*. 1992;20(8):1097-1101.
58. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, et al. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *European journal of pharmacology*. 2000;407(1-2):1-15. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00675-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00675-0)
59. Wilson MA, Steeb GD, Garrison RN. Endothelins mediate intestinal hypoperfusion during bacteremia. *Journal of Surgical Research*. 1993;55(2):168-175. Doi: <https://doi.org/10.1006/jrsr.1993.1125>
60. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, et al. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2011;37(6):970-980. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2208-2>
61. van Meurs M, Kumpers P, Ligtenberg JJ, et al. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness—a future target? *Critical care*. 2009;13(2):1-13. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc7153>

62. David S, Kümpers P, van Slyke P, et al. Mending leaky blood vessels: the angiotensin-Tie2 pathway in sepsis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013;345(1):2-6. Doi: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.201061>
63. Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, et al. Angiotensin-1 and angiotensin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Critical care medicine*. 2011;39(4):702-710. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d285>
64. Ishikawa Se, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clinical endocrinology*. 2003;58(1):1-17. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01647.x>
65. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007;28(2):219-226. Doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318033e5da>
66. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4381-4386. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2830>
67. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2007;33(12):2069-2078. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0895-5>
68. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*. 2008;12(1):1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc6780>
69. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clinic Proceedings*; 2013;88(10):1127-1140. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.012>
70. Phipps B, Pierce JT. Lactate physiology in health and disease. Continuing education in Anaesthesia, critical care & pain. 2006;6(3):128-132. Doi: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkl018>
71. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-1677. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fcf68>
72. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1637-1642. Doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7>
73. İpek BÖ, Sitar ME, Karadeniz A. Yoğun bakım hastalarında sepsis ve prokalsitonin ilişkisi. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2019;11(2):51-54. Doi: <http://doi.org/10.35514/mtd.2019.12>
74. Maslove DM, Wong HR. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(4):204-213. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.01.006>

# Sepsis Yönetimi, Genel İlkeler, Demetler

## Bölüm 12

181

### ARZU TOPELİ İSKİT

Sepsis ve septik şok tıbbi aciliyet olduklarından ve yüksek ölüm hızına sahip olduklarından Sepsiste Sağkalım Kampanyası (“Surviving Sepsis Campaign” SSC) erken tanı, erken ve uygun antimikrobiyal tedavi, kaynak kontrolü ve destek tedaviden oluşan sepsis demetlerinin (“bundle”) kullanımını önermektedir. Bu demetler bir kalite iyileştirme aracıdır ve 1 saat içerisinde başlanması önerilmektedir.

SSC 1 saat demeti **Tablo 12.1**'de görülmektedir<sup>1</sup>.

**Tablo 12.1** Sepsiste Sağkalım Kampanyası (“Surviving Sepsis Campaign” SSC) 1 saat demeti

Laktat ölçümü (ilk değer $>2$ mmol/L ise ölçüm tekrarı)
Antimikrobiyal tedavi öncesi en az 2 set kan kültürü olmak üzere uygun kültürlerin alınması
Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlanması
Hipotansiyon ve laktat yüksekliği var ise ( $\geq 4$ mmol/L) 30 mL/kg kristalloid sıvının hızla verilmeye başlanması
Sıvı resüsitasyonu sırasında veya sonrasında ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) $\geq 65$ mmHg sağlayacak şekilde vazopressör uygulanması

Günümüzde her hastaya 30 mL/kg kristalloid uygulaması yerine, sıvı tedavisinin hastanın sıvı yanıtı ve volüm durumuna göre bireysel olarak belirlenmesi görüşü mevcuttur. Kristalloid olarak hiponatremi, hipokloremi ve ciddi hipovolemi yokluğunda dengeli kristalloid solüsyonlar tercih edilebilir.

Şok varlığında sepsis şüpheli dahi olsa antimikrobiyal tedavi 1 saat içerisinde başlanmalıdır. Şok olmasa da kesin veya yüksek olasılıkla sepsis var ise yine antimikrobiyal tedavi 1 saat içerisinde başlanmalıdır. Ancak şok yokluğunda sepsis tanısı kesin değilse, yoğun bir şekilde enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenler araştırılmaktadır. Ancak enfeksiyon dışlanamıyor ise 3 saat içerisinde antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

Vazopressör tedavide ilk seçenek nor-epinefrindir ve OAB hedefi  $> 65$  mmHg'dir. İnvazif arteriyel kan basıncı monitörizasyonu yapılmalıdır. Santral venöz yol sağlanana kadar vazopressörler periferik antekübital venden verilebilir. Düşük-orta doz nor-epinefrine rağmen OAB yetersiz ise vazopressin eklenebilir. Yeterli volüm ve kan

basıncına rağmen kardiyak disfonksiyon ve hipoperfüzyon var ise dobutamin eklenebilir veya epinefrine geçilebilir.

Kitabın ilerleyen bölümlerinde antimikrobiyal, sıvı ve vazopressör tedaviden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

## Kaynaklar

1. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients>



# Antimikrobiyal Tedavi İlkeleri ve Uygulaması

Bölüm  
13

183

CEMİLE ALTUN • EMRE KARA • KUTAY DEMİRKAN

Sepsis, enfeksiyon tarafından tetiklenen ve vücutta biyolojik, fiziksel, kimyasal nitelikli patolojik değişiklikler gösteren yaşamı tehdit eden bir sendromdur<sup>1</sup>. “Sepsis” kelimesi, anlamı “çürümek” olan Yunanca “sepo”dan gelir, eldeki verilere göre keşfi Antik Yunan’a dayanmaktadır<sup>2</sup>.

Enfeksiyon hastalıkları, yoğun bakım hastalarında sıklıkla gözlenmektedir ve morbiditenin yanı sıra mortalite için de önemli bir nedendir<sup>3</sup>. Bunun sonucu olarak kritik, septik hastalarda antimikrobiyal ajanların (antibiyotikler, antiviraller ve anti-fungaller) kullanımı diğer servislere göre çok daha fazladır<sup>4</sup>.

Hastaya ilişkin bireysel özellikler, o sağlık kuruluşunda sıklıkla karşılaşılan etkenler, bölgenin epidemiyolojik durumu, enfeksiyon odağında etkin olabilecek mikroorganizmalar ve kullanılacak ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine dayanarak seçilen antimikrobiyal ve uygun dozlama, antimikrobiyal yönetimin çıkış noktasıdır. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastasında sepsise özgül faktörler (katekolamin seviyesi yüksekliği, hipoalbuminemi, fazla kristalloid replasmanı, damar duvar geçirgenlikte artış, renal yetmezlik ve renal replasman tedavileri) göz önünde bulundurularak, enfeksiyon açısından şüpheli anatomik bölgeye ve mikroorganizmaya yönelik geniş spektrumlu, dokulara penetre olabilecek dozda antimikrobiyal tedavi başlanması önerilmektedir<sup>5</sup>. Antimikrobiyal direnç mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır; yakın zamanda hastane yatışı, antimikrobiyal tedavi öyküsü, bakımevinde kabul, immünsüpresyon, peptik ülser tedavisi kullanımı gibi ilgili risk faktörleri sorgulanmalıdır<sup>6</sup>. Her sağlık kuruluşunun ve o bölgenin kendine özgü floraları ve dirençlerine uygun şekilde hazırlanmış antibiyotik yönetim programlarının, klinisyenlerin antimikrobiyalleri rasyonel olarak kullanmasına yardımcı olduğu ve YBÜ’de aşırı antimikrobiyal kullanımını güvenli bir şekilde azalttığı gösterilmiştir<sup>1</sup>.

Uygun ve yeterli antimikrobiyal tedavi; patojenin duyarlı olduğu tedavinin zamanında başlatılması olarak kabul edilmektedir, ayrıca yeterli ilaç maruziyetinin sağlanması da önem taşımaktadır<sup>7</sup>. Ancak bu hedeflerin sağlanması septik hastalardaki bireysel ve bireyler arası farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) değişiklikler nedeniyle zorlu bir süreçtir<sup>8</sup>. Kritik hastalarda beta-laktam antibiyotiklerin

konsantrasyonlarının değerlendirildiği büyük çaplı bir çalışmada çok sayıda hastada istenen FK/FD hedeflerine ulaşılamadığı saptanmıştır. Bu sonuç pozitif klinik sonuçların elde edilme şansının da düşük olduğu anlamına gelmektedir<sup>9</sup>. Sağlıklı gönüllülerde veya kritik olmayan hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak belirlenen antimikrobiyal dozlarını kritik hasta popülasyonunda kullanmak, klinik başarıyı riske atabilmektedir<sup>10</sup>.

Antimikrobiyal ilaçların dozlarının optimize edilmemesi sepsis tedavisinde önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Tedavide istenen sonuçların elde edilme şansını artırmak ve direnç gelişimini azaltmak amacıyla antimikrobiyal ilaç dozlarının bireysel olarak optimize edilmesi ve mümkün olan durumlarda terapötik ilaç izlemi (Tİİ) yapılması önerilmektedir<sup>11</sup>. Ancak Tİİ'nin bütün antimikrobiyal ilaçlar için uygulanabilmesi mümkün olmayabilir ve bu izlem yöntemlerinin uygulandığı merkez sayısı da oldukça sınırlıdır. Bu nedenle dozların FK/FD değişimlere göre hızlı ve etkili bir şekilde düzenlenmesi, yeterli tedavinin sağlanması için önem taşımaktadır.

## Sepsis ve Septik Şok Durumunda Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis ve septik şok hastalarında uygun antimikrobiyal tedavinin başlanmasındaki her bir saatlik gecikme, organ hasarı ve mortalitede artış ile ilişkili olduğundan ilk 1 saat içinde parenteral yoldan antimikrobiyal tedavinin başlanması önerilmektedir<sup>12</sup>. Etkenin belirlenmesi için uygun örneklemelerin yapılmasının ardından, uygun ve geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin ampirik olarak başlatılması, sepsis ve septik şok yönetiminde önemlidir<sup>12-14</sup>. Başlangıç tedavisinde uygun antimikrobiyal ilacın tercih edilmemesi ve yeterli dozda uygulanmaması da morbidite ve mortalitede önemli oranda artışa neden olmaktadır<sup>12,15</sup>.

Ampirik antimikrobiyal ilacın seçilmesi için hastanın enfeksiyon ve ek hastalıklarından açısından öyküsünün alınması, ayrıca klinik durumun ve lokal epidemiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Enfeksiyon yeri, altta yatan hastalıklar, ilaç alerjileri, kronik organ yetmezlikleri, sürekli kullanılan ilaçlar, immünsüpresyon varlığı, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, kolonizasyon veya antimikrobiyal tedavi öyküsünün bulunması, yakın zamanda hastanede yatmış olmak veya sağlık bakım hizmeti almış olmak tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörler arasında yer almaktadır<sup>12,15,16</sup>. İlaç seçimi yapılırken, etki spektrumuna ek olarak antimikrobiyal ilacın FK/FD özellikleri ve enfeksiyon bölgesine ulaşma (doz kuya geçiş) özellikleri dikkate alınmalıdır<sup>17</sup>.

Başlangıç tedavisi, genellikle, hastanın ve enfeksiyonun özelliklerine göre ampirik olarak geniş spektrumlu bir beta-laktam (dirençli bakteriyel enfeksiyon riski yoksa seftriakson, ampisilin-sulbaktam, dirençli bakteriyel enfeksiyon riski varsa meropenem, piperasilin-tazobaktam gibi) antibiyotik tedavisinden oluşmaktadır. Dirençli enfeksiyonlar için risk faktörleri **Tablo 13.1**'de verilmiştir. Tedavi seçiminde,

metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) için risk faktörleri mevcut olduğunda tedaviye vankomisin veya teikoplanin eklenmesi; atipik bakteri türleri ile enfeksiyon riski varsa makrolid veya florokinolon gruplarından bir antibiyotik eklenmesi düşünülmelidir<sup>15,18</sup>. Ayrıca, yeterli antibiyotik tedavisi alan hastalarda bulguların devam etmesi halinde veya çok sayıda bölgede mantar üremesi olan ve kandida skoru yüksek hastalarda mantar enfeksiyonları için diğer risk faktörlerinin varlığında, tedaviye antifungal bir ajan eklenmesi uygun bir seçenek olabilmektedir<sup>19,20</sup>.

**Tablo 13.1** Dirençli enfeksiyonlar için risk faktörleri

İleri yaş
Fonksiyonel kapasitede yetersizlik ve/veya bilinç bulanıklığı
Altta yatan komorbid hastalıkların (diyabet, renal yetmezlik, malignansiler, immünsüpresyon gibi) varlığı
Yoğun bakım ünitesine yatışından önce, uzun süreli hastanede veya huzur evinde kalış öyküsü
Sağlık kuruluşlarına (hemodiyaliz üniteleri, ambulatuar günlük bakım klinikleri gibi) sık giriş çıkış öyküsü
Birden fazla hastaya aynı anda bakan sağlık personeli nedeniyle hastalar arasında patojenlerin taşınması, paylaşılan ekipman ve kontamine olmuş çevrenin rezervuar ve/veya vektör görevi görmesi
Santral venöz kateter, üriner kateter, endotrakeal tüp gibi doğal konak savunma mekanizmalarını bozan ve patojenlerin içeri girmesi için birer kapı görevi görebilen cihazların varlığı
Yakın zamanda cerrahi veya diğer invaziv prosedür öyküsü
Yoğun bakım ünitesi yatışından önce antimikrobiyal tedavi alınması

Geniş spektrumlu tedavi, enfeksiyon etkeni olan patojenin belirlenmesi ve mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testlerinin tanımlanmasına kadar devam etmelidir<sup>12,16</sup>. Kültür ve duyarlılık sonuçları elde edildikten sonra (<72 saat içinde) tedavinin etkenin duyarlı olduğu, daha dar spektrumlu, uygun bir antimikrobiyal ajana daraltılması (deeskalasyon) gerekmektedir. Tedavi spektrumunun uygun bir şekilde daraltılması; antimikrobiyal direnç, süperenfeksiyon, antimikrobiyal ilişkili sekonder enfeksiyon (*Clostridium difficile* ilişkili enterokolit gibi) gelişimi ve olası yan etkileri önlemek ve tedavi maliyetlerini azaltmak için yararlıdır ve mortalitede azalma ile ilişkilidir<sup>17,21</sup>. Potansiyel faydalarına rağmen tedavinin daraltılma oranı istenilen hedeften oldukça uzak olup (%35-50), birçok nedenden dolayı gerçekleştirilemeye-bilmektedir<sup>22</sup>.

Antimikrobiyal deeskalasyon, antimikrobiyal yönetim programlarının bir parçası olarak, genellikle tedaviye başlanan ajanın tedavinin 72. saatinde değerlendirilerek tedavi spektrumunun daraltılması şeklinde uygulanmaktadır. Antimikrobiyal ajanın değiştirilmesi, antimikrobiyal kombinasyonundaki ajanlardan birinin veya tüm antimikrobiyal tedavinin kesilmesi şeklinde yapılabilir. Ayrıca antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılması da bir deeskalasyon yöntemidir<sup>23</sup>. Deeskalasyon; antimikrobiyal maruziyetin en aza indirilmesi, aşırı antibiyotik kullanımından kaçınılması, advers ilaç olayları ve dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasının önlenmesi için önerilen bir yaklaşımdır<sup>24</sup>. Deeskalasyon oranları, gerçek hayat çalışmalarında yaklaşık %10'da kalırken, özel olarak tasarlanmış çalışmalarda yaklaşık %70'lere kadar değişmektedir. Özellikle ağır sepsis hastalarında, durumu çok ciddi olan hasta iyileş-

meye başladığında alternatif bir ajana geçmek yerine işe yarayan bir tedavi rejimine bağlı kalmaya doğal bir eğilim vardır. Ayrıca, mikrobiyolojik veya diğer laboratuvar sonuçlarının elde edilmesinde gecikmeler, sağlık merkezinde ilaçlara erişim sorunu, günlük yatak başı değerlendirme yapılmaması gibi sorunlar da deeskalasyon önündeki engeller arasındadır<sup>25</sup>.

Yeterli antimikrobiyal tedavi süresinin belirlenmesi, enfeksiyon seyri ve hastanın tedavi yanıtına dayanmaktadır. Hastalık şiddeti, enfeksiyon tipi ve yeri, odak kontrolü sağlanması ve laboratuvar parametreleri ile klinik parametrelerdeki değişiklikler göz önünde tutularak tedavi süresinin bireyselleştirilmesi ve mümkün olan en kısa sürede tedavinin sonlandırılması gerekmektedir<sup>17</sup>. Tedavinin sonlandırılması açısından antimikrobiyal tedavi sürecinde günlük olarak değerlendirme yapılması önerilmektedir<sup>26</sup>. Antimikrobiyal tedavi sürelerinin kısaltılması mortalite ve klinik yanıt açısından bir sorun oluşturmamakla birlikte, antibiyotik tüketimi ve direnç, advers olaylar ve maliyetlerde önemli ölçüde fayda sağlayabilmektedir<sup>27</sup>.

Antimikrobiyal tedavi sepsis yönetiminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Antimikrobiyal tedaviye geç başlanmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu<sup>28</sup>, hekim, klinik mikrobiyolog ve klinik eczacının yer aldığı multidisipliner ekip ile uygun tanıya göre uygun antimikrobiyal ilacın uygun dozda, uygun uygulama yolu ile uygun sürede kullanılması ve uygun şekilde deeskalasyonun yapılması olarak ifade edilen antimikrobiyal yönetimde amaç; tanı yöntemlerinin uygun kullanılması, kesin tanıya ulaşma sıklığının artması, ilaç kullanımının azaltılması sonucu yan etkilerin azaltılması, yatış süresinin kısaltılması, direncin azaltılması ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasıdır. İyi bir antimikrobiyal yönetimi, hasta için minimum toksisite ve direnç üzerinde minimum etki olacak şekilde enfeksiyonun tedavisi veya önlenmesi ile gerçekleştirilebilmektedir. Antimikrobiyal yönetim programı, bir sağlık kurumunda antimikrobiyal kullanımını izlemek ve yönlendirmek için bir dizi müdahaleyi ifade etmekte, böylece uygun antimikrobiyal kullanımına standart ve kanıta dayalı bir yaklaşım sağlamaktadır<sup>29,30</sup>.

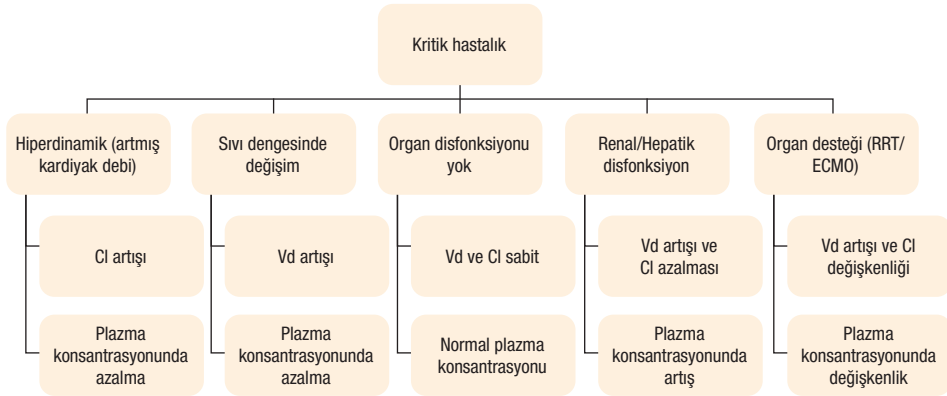
## Antimikrobiyal İlaçların Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

İlaçların kan konsantrasyonunu etkileyen başlıca FK özellikler biyoyararlanım (emilim), atılım (klirens, Cl), metabolizasyon ve dağılım hacmidir ( $V_d$ ). İlaç molekülünün hidrofilik veya lipofilik karakterde olması bu parametreler üzerinde etkilidir; hidrofilik ilaçların  $V_d$ 'leri düşüktür, lipofilik ilaçların ise yüksektir. Antimikrobiyal ilaçların yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) de bu parametreler ile ilişkilidir; ilaç Cl'sinin artması ilacın yarı ömrünü azaltırken,  $V_d$ 'nin artması ilacın  $t_{1/2}$ 'sini artırmaktadır. Yoğun bakım hastalarında oluşan fizyolojik değişiklikler, bu hastalarda FK değişikliklerin çok yaygın bir şekilde gözlenmesine yol açmaktadır<sup>31</sup> (Şekil 13.1 ve 13.2).

Antimikrobiyal ilaçların farmakodinamiği değerlendirilirken, her bir ilaç için patojene özgü minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) kullanılmalıdır. Antimik-

	Genel farmakokinetik	Kritik hastalarda değişen farmakokinetik	Örnek antimikrobialler
Hidrofilik antibiyotikler	Dağılım hacmi düşük İntraselüler penetrasyon düşük Genel olarak renal atılım	Dağılım hacmi artışı İnterstisyel penetrasyonda azalma Renal fonksiyona bağlı olarak ilaç atılımında değişiklik	Beta laktamlar Aminoglikozitler Glikopeptitler Linezolid Kolistin
Lipofilik antibiyotikler	Dağılım hacmi yüksek İntraselüler penetrasyon yüksek Genel olarak hepatik atılım	Dağılım hacmi sabit İnterstisyel penetrasyon sabit Hepatik fonksiyona bağlı olarak ilaç atılımında değişiklik	Florokinolonlar Makrolidler Linkozamidler Tigesiklin

**Şekil 13.1** Antibiyotiklerin fiziko-kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması<sup>32</sup>.



**Şekil 13.2** Kritik hastalarda gözlenen olayların ilaçların farmakokinetik özelliklerine etkisi<sup>33</sup>. (Cl: klirens, ECMO: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, RRT: renal replasman tedavisi, Vd: dağılım hacmi).

robiyal ilaçlar gruba veya ilaca özgü olarak tanımlanmış farklı FK/FD indekslere sahiptir<sup>31</sup>. Bu indeksler arasında; maksimum ilaç konsantrasyonunun ( $C_{maks}$ ) MİK'e oranı ( $C_{maks}/MİK$ ), serbest ilaç konsantrasyonunun ( $f$ ) dozlama aralığında MİK'in üzerinde kaldığı süre ( $fT > MİK$ ), 24 saatlik bir süre içerisinde konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın ( $EAA_{0-24}$ ) MİK'e oranı ( $EAA_{0-24}/MİK$ ) bulunmaktadır<sup>34</sup>. Bu

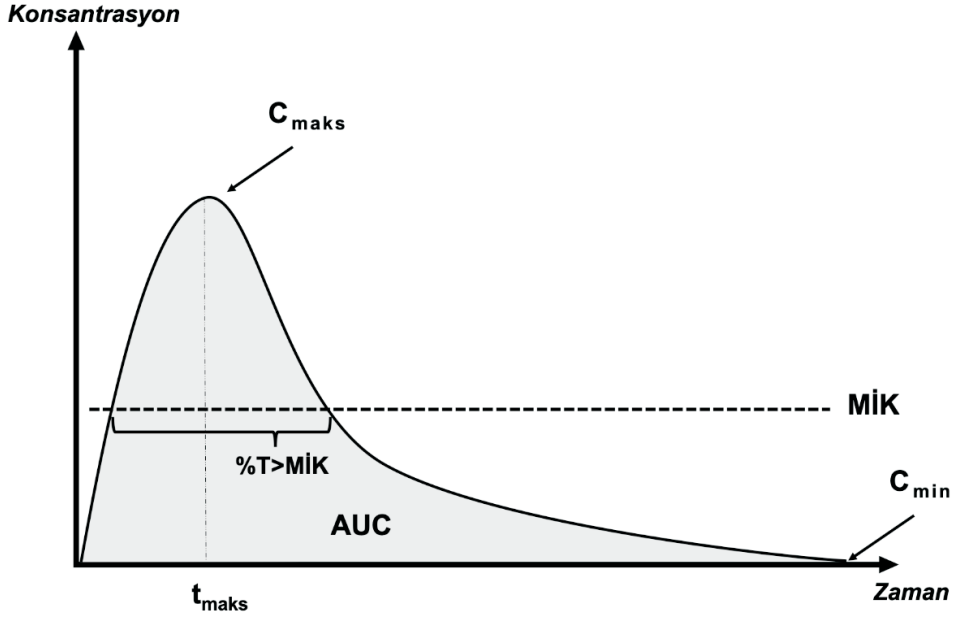
indeksler; 1) konsantrasyona bağlı etkinlik ( $C_{maks}/MİK$ ), 2) zamana bağımlı etkinlik ( $fT > MİK$ ) ve 3) hem konsantrasyon hem zamana bağımlı etkinlik olarak adlandırılmaktadır ( $EAA_{0-24}/MİK$ ) (Tablo 13.2 ve Şekil 13.3). Konsantrasyona bağlı etkinlik gösteren antibiyotikler için en uygun örnek aminoglikozitlerdir. Aminoglikozitler  $MİK$  değerinin yaklaşık 8-10 kat üzerindeki konsantrasyonlara ulaşacak şekilde dozlar da verildiklerinde maksimum etkinliklerine ulaşmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle günde tek doz verilmeleri hem bu konsantrasyona ulaşma şansını artırmakta hem de renal birikimin azaltılması sayesinde nefrotoksisite riskinde azalma sağlayabilmektedir. Zamana bağımlı etkinlik gösteren grupta ise en uygun örnek beta-laktam antibiyotiklerdir ve bu ilaçlarda maksimum etkinlik için ilaç konsantrasyonunun  $MİK$ 'in 2-4 kat üzerindeki konsantrasyonda dozlama aralığının %40-70'i kadar bir süre geçirmesi gereklidir. Bunu sağlamak için daha sık aralıklarla dozlama yapılması önerilmektedir<sup>32</sup>.

**Tablo 13.2** Farmakokinetik ve farmakodinamik terimlerin tanımları

Terim	Tanım
Minimum inhibitör konsantrasyon ( $MİK$ )	Mikroorganizma çoğalmasını inhibe edecek en düşük antibiyotik konsantrasyonudur.
Farmakokinetik	İlacın konsantrasyonunda zaman içerisindeki değişimlerdir (insan vücudunun ilaç üzerinde etkisi).
Dağılım hacmi ( $V_d$ )	İlacın dokular ve plazma arasındaki dağılımı dengeye ulaştıktan sonra hesaplanan vücutta bulunan ilaç dozunun, ilacın plazma konsantrasyonuna oranıdır.
Atılım ( $Cl$ )	Belirli bir zamanda ilaçtan temizlenen kan, serum veya plazma hacmidir.
Yarı ömür ( $t_{1/2}$ )	İlaç konsantrasyonunun %50 azalması için geçen zamandır.
$C_{maks}$	Tek doz uygulama sonucu ulaşılan en yüksek ilaç konsantrasyonudur.
$C_{min}$	Dozlama aralığındaki en düşük ilaç konsantrasyonudur.
Eğri altında kalan alan ( $EAA$ )	Serum konsantrasyonu ve zaman eğrisi altında kalan alandır.
Farmakodinamik	Farmakokinetik parametrelerin ve farmakolojik etkiyle ilişkilendirilmesidir (ilacın mikroorganizma/vücut üzerinde etkisi).
$T > MİK$	Dozlama periyodu süresinde serum ilaç konsantrasyonunun $MİK$ üzerinde geçirdiği süredir.
$C_{maks} > MİK$	Antimikrobiyal ilacın $C_{maks}$ 'ının $MİK$ 'e oranıdır.
$EAA/MİK$	Dozlama aralığındaki $EAA$ 'ın $MİK$ 'e oranıdır.

## Sepsis ve Septik Şok Hastalarında FK/FD Değişiklikler

Antimikrobiyal ilaç dozlarının hastada meydana gelen FK değişkenliklere göre hızlı bir şekilde optimize edilmesi, sepsis hastalarında sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır. Sepsis ve septik şok hastalarındaki değişken fizyolojilerin ilaç farmakokinetiği üzerindeki etkisi, organ disfonksiyonları, organ replasman tedavileri ve



**Şekil 13.3** Farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler (EAA, eğri altında kalan alan;  $C_{maks}$ , maksimum ilaç konsantrasyonu;  $C_{min}$ , minimum ilaç konsantrasyonu;  $t_{maks}$ , maksimum konsantrasyona ulaşma süresi; MIK, minimum inhibitör konsantrasyon).

ekstrakorporeal uygulamalar ilaç dozlarının optimize edilmesini zorlaştırmaktadır. Sepsis hastalarında görülen patofizyolojik değişimler genel olarak şu şekilde özetlenebilir;

- Doku perfüzyonunda bozulma,
- Endotelial hasara bağlı gözlenen kapiller permeabilitede artış sonucu kapiller kaçak sendromu oluşumu ve sıvı tedavisi ile toplam vücut sıvısında artış,
- Kardiyak debide değişiklikler,
- Hepatik ve renal fonksiyonlarda değişiklikler,
- Hipoalbuminemi,
- Metabolik pH değişimi.

Tedavi dozları belirlenirken, bu özellikler göz önünde bulundurulmalı ve dozlar değişimlere göre günlük olarak düzenlenmelidir<sup>35,36</sup>.

Sepsis akut böbrek hasarı ve hepatik disfonksiyon gibi patofizyolojik sorunlara ve buna bağlı olarak ilaçlar için dağılım hacmi, proteine bağlanma oranı ve renal Cl değişikliklerine yol açmaktadır. Bu değişiklikler ilaçların serum ve hedef dokudaki konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir<sup>37</sup>. Sepsis ve septik şoka bağlı olarak ortaya çıkan vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin artması ödem oluşumuna ve ilaçların  $V_d$ 'sinin artışına neden olmaktadır. Kritik hastalarda hipoalbuminemi ( $\leq 2,5$  mg/L) gözlenme oranı %40'ın üzerindedir, bu nedenle albümine bağlanan

ilaçların  $V_d$  ve kan konsantrasyonlarındaki değişiklikler ciddi oranlara çıkabilmektedir. Ayrıca hastalığın erken evrelerinde glomerüler hiperfiltrasyona bağlı olarak ilaç Cl'sinde artışlar da ortaya çıkmaktadır<sup>38</sup>. Ancak bu durum, sağlık durumunun kötüleşmesiyle birlikte renal ve hepatik disfonksiyonu içeren çoklu organ yetmezliğine dönüşmektedir<sup>39</sup>.

İlaç farmakokinetiğindeki bu değişiklikler, antimikrobiyal ilaç dozlarının yetersiz kalmasına, direnç gelişimine, terapötik başarısızlıklara ve ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır<sup>40</sup>. Enfekte yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada yetersiz antimikrobiyal tedavinin mortalite riskini 2,5 kat artırdığı saptanmıştır<sup>41</sup>. Özellikle antimikrobiyal tedavinin başlangıç dozu tedavi başarısı için en önemli parametrelerden biridir; tedavi başlangıç dozu yetersiz olan hastaların, yeterli olan hastalardan 2 gün daha uzun süre hastanede yatışı olduğu gözlenmiştir<sup>42</sup>.

## İlaç Emilimi Üzerine Etki

Parenteral yol dışında uygulanan ilaçların hedef dokuda etkilerini göstermeleri için, emilerek istenen konsantrasyona ulaşmaları gerekmektedir. Emilim, etken maddenin fiziko-kimyasal ve farmakolojik özelliklerinin yanı sıra müstahzarın farmasötik şekli ve emilim yerindeki kan akımından etkilenmektedir<sup>43</sup>. Sepsis ve vazopressör tedavi intestinal motilitede yavaşlamaya neden olmaktadır ve buna bağlı olarak gelişen perfüzyon azalması ilaçların emilimini etkilemektedir. Bu faktörler ilaçların bağırsaklardan, kas içi ve deri altı dokulardan sistemik emilimini azaltmaktadır<sup>44</sup>.

## İlaç Dağılımı Üzerine Etki

İlaçların dokulara dağılım oranını etkileyen faktörler esas olarak  $V_d$  ve proteinlere bağlanma oranıdır. Bir ilacın dağılım hacminin büyük olması, ilacın kan konsantrasyonunun düşük olduğu dolayısıyla dokularda ilaç maruziyetinin yüksek olduğu veya ilacın belirli bir dokuda biriktiğine işaret etmektedir. Genel bir bilgi olarak, hidrofilik ilaçların  $V_d$ 'si, lipofilik ilaçlara göre daha düşüktür<sup>44</sup>. Plazma proteinlerine bağlı olarak taşınan ilaçlar depo işlevi görüp farmakolojik aktivite göstermezken, serbest ilaçlar etki yerine ulaşmakta ve etki göstermektedir. İlaçların bağlandığı plazma proteinleri, esas olarak albümin olmak üzere daha sonra alfa-1 asit glikoproteindir<sup>43,44</sup>.

Kapiller permeabilitede artış ile ortaya çıkan kapiller kaçak sendromu vasküler alandan interstisyel sıvıya geçişte artışa neden olmaktadır. Ayrıca sepsis hastalarında hipotansiyonun giderilmesi için sıklıkla sıvı tedavilerinin kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda toplam vücut sıvısında artış kaçınılmazdır. Bu durum aminoglikozitler, vankomisin, beta-laktamlar gibi hidrofilik ilaçların dağılım hacminde artışa ve intravasküler alanda daha düşük ilaç konsantrasyonları elde edilmesine neden olmaktadır<sup>37</sup>. Etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşılammış olması, terapötik başarısızlıklar ve antimikrobiyal dirençte artışla sonuçlanabilmektedir. Hedeflenen



terapötik aralığa ulaşmak için, yükleme dozlarının artışı, terapötik ilaç izlemi, sürekli veya uzatılmış infüzyon gibi uygulamalar düşünülmelidir<sup>44</sup>.

Kritik hastalık sonucu ortaya çıkan vasküler geçirgenlikte artış, protein katabolizması ve akut stres gibi birçok durum plazma proteinlerinin miktarını etkilemektedir<sup>44</sup>. Plazmadaki albümin seviyelerinde azalma, albümine yüksek oranda bağlanan ilaçların, serbest fraksiyonunda, dağılımında ve eliminasyonunda artışa neden olmaktadır. Eş zamanlı olarak dokularda interstisyel sıvı hacmi artışıyla birlikte dokulardaki serbest ilaç konsantrasyonu istenen düzeye ulaşmamaktadır. Bu durum özellikle seftriakson ve teikoplanin gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar için önem arz etmektedir<sup>37</sup>.

Mekanik ventilasyon ile izlenen hastalarda, özellikle pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) uygulananlarda, kardiyak debide ve organ perfüzyonunda azalma, kapiller kaçak ve ödem riskinde artış görülebilmektedir. Bu hastalarda hidrofilik ilaçların dağılım hacminin artması nedeniyle ilaç dozlarının artırılması gerekmektedir<sup>39,45</sup>.

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulaması da ilaçların  $V_d$ 'sinde artışa neden olabilen faktörlerden biridir. Bu hastalarda Tİİ yapılması veya tedavi yanıtına göre standart dozlardan daha yüksek dozların tercih edilmesi önerilmektedir<sup>37</sup>.

## İlaç Metabolizasyonu Üzerine Etki

İlaçların metabolizasyonunda en önemli organ karaciğerdir. İlaçlar, biyotransformasyonu enzimatik olan ve olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır. Bazı istisnalar haricinde, biyotransformasyon esas olarak karaciğerde enzimatik olarak yapılmaktadır. Sepsis ve septik şok hastalarında, kardiyak debide değişimler ve vazopressör tedavilerin kullanımı ile hepatik kan akımında değişiklikler olabilmektedir. Mekanik ventilasyon ise, kardiyak debinin ve hepatik perfüzyonun azalmasına neden olarak karaciğer aracılı atılım oranı yüksek olan ilaçların farmakokinetiğini etkileyebilmektedir<sup>43,44,46,47</sup>.

## İlaç Atılımı Üzerine Etki

Böbrekler birçok ilacın ve metabolitlerinin atılmasından sorumlu olan temel organdır. Atılım, başlıca glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşmektedir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu, aminoglikozitler, vankomisin ve birçok beta-laktam gibi atılımı öncelikli olarak glomerüler filtrasyonla olan ajanların kan konsantrasyonlarında artış gözlenmektedir<sup>44,48</sup>. Karaciğer kapasitesi yüksek bir organ olduğu için fonksiyon bozuklukları olsa bile genel olarak doz ayarlaması gerekmemektedir, ancak kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda Child-Pugh sınıflandırmasına göre doz ayarlaması ihtiyacı olup olmadığı değerlendirilmelidir (Tablo 13.3 ve Tablo 13.4)<sup>49</sup>.

**Tablo 13.3** Antibiyotiklerin atılım yolları

Renal yolla atılan antibiyotikler	Aminoglikozitler, penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, glikopeptitler, trimetoprim, tetrasiklin
Karaciğer yoluyla atılan antibiyotikler	Sefoperazon, kloramfenikol, klindamisin, doksisisiklin, metronidazol, rifampin, sülfametoksazol

**Tablo 13.4** Child-Pugh sınıflandırmasına göre karaciğer fonksiyonu bozukluklarında ilaçların doz ayarlama gereklilikleri

Doz ayarlaması gerektirmeyenler	Child-Pugh Sınıf A	Child-Pugh Sınıf B	Child-Pugh Sınıf C
Azitromisin	Eritromisin	Eritromisin	Eritromisin
Doksisisiklin	İzoniazid	İzoniazid	İzoniazid
Klaritromisin	Metronidazol	Metronidazol	Klindamisin
Kotrimaksazol	Pirazinamid	Pirazinamid	Metronidazol
Linezolid	Rifampisin	Rifampisin	Pirazinamid
Moksifloksasin			Rifampisin
Sefotaksim			Tigesiklin
Seftriakson			
Siprofloksasin			

Sepsisin erken fazında hiperdinamik aktiviteye bağlı olarak kalp debisi ve renal kan akımı artmaktadır. Renal kan akımı artışı, renal klirens artışına ve glomerüler filtrasyon ile atılan ilaçların klirensinin artmasına yol açmaktadır. İlaçların atılımında artış plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve olumsuz tedavi sonuçlarına neden olmaktadır. Sepsisin ilerlemesi ile (hipodinamik faz) renal kan akımında azalma sonucu organ disfonksiyonları gelişmekte ve renal atılım azalmaktadır. İlaçların atılımındaki azalma ve toksik ilaç konsantrasyonlarına neden olabileceği için, ilaç dozlarının böbrek fonksiyonlarına göre düzenlenmesi gerekir<sup>50-52</sup>.

Sepsis, akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Sıvı birikiminin giderilmesi ve solütlerin vücuttan uzaklaştırılması için renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. Sepsis ve septik şoktaki hastalarda, hemodinamik instabilite nedeni ile sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) sıklıkla kullanılmaktadır. SRRT'nin farklı çeşitleri bulunsa da kritik hastalarda sıklıkla "Sürekli Veno-Venöz Hemodiyafiltrasyon" (SVVHDF) yöntemi tercih edilmektedir. SVVHDF'de kullanılan diyalizat ve replasman sıvıları ilaçların dağılımını etkileyebilmektedir. Ayrıca, SRRT'nin türü ve kullanılan ilacın özellikleri (molekül ağırlığı, farmakokinetik özellikleri gibi) de ilaçların atılan miktarını etkilemektedir. Genellikle renal atılımı yüksek oranda olan ilaçların SRRT ile uzaklaştırılma ihtimali daha yüksektir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların ise RRT ile atılma oranları daha düşüktür. Bu faktörler göz önünde bulundurularak ilaç dozlarının optimize edilmesi ve terapötik ilaç izlemi rehberliğinde doz ayarlanması gerekmektedir<sup>37</sup>. Bu bilgi eksiklikleri ve kafa karışıklıklarından dolayı SRRT'de ilaç kullanımı için kaynaklarda

yer alan doz önerileri arasında farklılıklar görülebilmektedir. En uygun doz rejiminin uygulanması için farklı kaynaklarda yer alan bilgiler ve hastanın klinik cevabı değerlendirilerek karar verilmelidir<sup>53</sup> (Tablo 13.5).

Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, kalp debisinde azalma sonucu idrar çıkışında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya yol açmaktadır<sup>54</sup>. Ayrıca sempatik tonus ve plazma renin aktivitesi artmakta, sonuç olarak kan akışı ve GFH azalarak daha fazla sıvı tutulmaktadır. Bu etkiler özellikle hidrofilik ve böbrekler yoluyla atılan ilaçların kan konsantrasyonunda değişikliklere neden olmaktadır<sup>48</sup>.

**Tablo 13.5** Antimikrobiyallerin böbrek fonksiyon bozukluğunda ve obezitede doz ayarlaması<sup>55,56</sup>

Antimikrobiyal İlaçlar	Doz önerisi	Obezitede Farmakokinetik değişiklikler ve doz önerisi
<b>Amikasin</b>	NRF: 15 mg/kg/24 saat GFH 60-80 mL/dk: 12 mg/kg/24 saat GFH 40-60 mL/dk: 7,5 mg/kg/24 saat GFH 30-40 mL/dk: 4 mg/kg/24 saat GFH 20-30 mL/dk: 7,5 mg/kg/48 saat GFH 10-20 mL/dk: 4 mg/kg/48 saat GFH <10 mL/dk: 3 mg/kg/72 saat Hemodiyaliz: 7,5 mg/kg/48 saat (diyaliz sonrası ek 3,75 mg/kg) SRRT: 7,5 mg/kg/24 saat	$V_d$ ve Cl artar.  Doz ayarında DVA kullanılmalıdır. Böbrek ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir.
<b>Ampisilin-sulbaktam</b>	NRF: 3 gr/6 saat GFH 30-50 mL/dk: 3 gr/6 saat GFH 15-29 mL/dk: 3 gr/12 saat GFH <15 mL/dk: 3 gr/24 saat Hemodiyaliz: 3 gr/24 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 3 gr/24 saat SRRT: 3 gr/12 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır Ciddi enfeksiyonlar için normal dozun üst limitinden verilmesi önerilir (ampisilin için maksimum 12 gr/gün)
<b>Asiklovir</b>	NRF: 5-12,5 mg/kg/8 saat GFH 10-50 mL/dk: 5-12,5 mg/kg/12-24 saat GFH <10 mL/dk: 5-12,5 mg/kg/24 saat Hemodiyaliz: 2,5-6,25 mg/kg/24 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 2,5-6,25 mg/kg/24 saat SRRT: 5-10 mg/kg/24 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır. iv: Nefrotoksisite riskinden dolayı doz ayarında İVA kullanılmalıdır
<b>Daptomisin</b>	NRF: 4-6 mg/kg/24 saat GFH <30 mL/dk: 6 mg/kg/48 saat Hemodiyaliz: 6 mg/kg/48 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 6 mg/kg/48 saat SRRT: 6 mg/kg/24 saat	$C_{maks}$ ve EAA %60 artar, $V_d$ , Cl, proteine bağlanma oranı değişmez.

Tablo 13.5 (DEVAMI)

Antimikrobiyal İlaçlar	Doz önerisi	Obezitede Farmakokinetik değişiklikler ve doz önerisi
<b>Ertapenem</b>	NRF: 1 gr/24 saat GFH <30 mL/dk: 0,5 gr/24 saat Hemodiyaliz: 0,5 gr/ haftada 3 kez diyaliz sonrası Periton diyalizi: 0,5 gr/24 saat SRRT: 0,5-1 gr/24 saat	Cl artar. MİK değerlerine göre kullanılmalıdır. 1 gr/gün doz intraabdominal enfeksiyonlar için yeterlidir.
<b>Flukonazol</b>	NRF: 100-400 mg/24 saat GFH <50 mL/dk: 50-200 mg/24 saat Hemodiyaliz: 50-200 mg/24 saat (diyaliz sonrası, diyaliz günleri tam doz) Periton diyalizi: 50-200 mg/24 saat SRRT: 200-400 mg/24 saat	Cl artar. oral/iv yükleme: 12 mg/kg oral/iv idame: 6 mg/kg TVA kullanılmalıdır. Maksimum doz: 1200 mg
<b>Gansiklovir</b>	NRF: 5 mg/kg/12-24 saat GFH 10-50 mL/dk: 1,25-2,5 mg/kg/24 saat GFH <10 mL/dk: 0,625-1,25 mg/kg/haftada 3 kez Hemodiyaliz: 0,625-1,25 mg/kg/haftada 3 kez (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 0,625-1,25 mg/kg/haftada 3 kez SRRT (SVHD): 2,5 mg/kg/24 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır. iv: Asiklovir yapısal benzerliğinden dolayı doz ayarında İVA kullanılması önerilmektedir.
<b>Gentamisin</b>	NRF: 5,1 mg/kg/24 saat GFH 60-80 mL/dk: 4 mg/kg/24 saat GFH 40-60 mL/dk: 3,5 mg/kg/24 saat GFH 30-40 mL/dk: 2,5 mg/kg/24 saat GFH 20-30 mL/dk: 4 mg/kg/48 saat GFH 10-20 mL/dk: 3 mg/kg/48 saat GFH <10 mL/dk: 2 mg/kg/72 saat Hemodiyaliz: 2 mg/kg/48 saat (diyaliz sonrası ek 1 mg/kg) SRRT: 2 mg/kg/24 saat	$C_{maks}$ %21 artar, Vd ve Cl artar. Doz ayarında DVA kullanılmalıdır. Böbrek ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir.
<b>İmipenem-silastatin</b>	NRF: 500 mg/6 saat GFH 30-60 mL/dk: 300 mg/6 saat GFH <30 mL/dk veya hemodiyaliz: 200 mg/6 saat NRF: 1 gr/8 saat GFH 30-60 mL/dk: 500 mg/8 saat GFH <30 mL/dk veya hemodiyaliz: 500 mg/12 saat Periton diyalizi: 125-250 mg/12 saat SRRT: 500-1000 mg/8 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır. Doz ayarlamasına gerek duyulmaz
<b>Klaritromisin</b>	NRF: 500 mg/12 saat GFH 10-50 mL/dk: 500 mg/12-24 saat GFH <10 mL/dk: 500 mg/24 saat Hemodiyaliz: 500 mg/24 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 500 mg/24 saat SRRT: 500 mg/12-24 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır.

Tablo 13.5 (DEVAMI)

Antimikrobiyal İlaçlar	Doz önerisi	Obezitede Farmakokinetik değişiklikler ve doz önerisi
<b>Levofloksasin</b>	NRF: 750 mg/24 saat GFH 20-49 mL/dk: 750 mg/48 saat GFH <20 mL/dk: 500 mg/48 saat Hemodiyaliz: 500 mg/48 saat Periton diyalizi: 500 mg/48 saat SRRT: 500 mg/48 saat	Cl artar.  CrCl <sub>IVA</sub> >100 mL/dk ise 1x1 gr
<b>Meropenem</b>	NRF: 1 gr/8 saat GFH 25-50 mL/dk: 1 gr/12 saat GFH 10-25 mL/dk: 0,5 gr/12 saat GFH <10 mL/dk: 0,5 gr/24 saat Hemodiyaliz: 0,5 gr/24 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 0,5 gr/24 saat SRRT: 1 gr/12 saat	Vd ve Cl artar.  3x2 gr veya 3x1 gr uzatılmış infüzyon
<b>Piperasilin-tazobaktam</b>	NRF: 4,5 gr/6 saatte bir GFH 20-40 mL/dk: 3,375 gr/6 saat GFH <20 mL/dk: 2,25 gr/6 saat Hemodiyaliz: 2,25 gr/8 saat (diyaliz sonrası ek 0,75 gr) Periton diyalizi: 2,25 gr/8 saat SRRT: 3,375 gr/6 saat	Vd ve Cl artar.  iv 4x4,5 gr veya 3x4,5 gr uzatılmış infüzyon
<b>Sefazolin</b>	NRF: 1-2 gr/8 saat GFH 10-50 mL/dk: 1-2 gr/12 saat GFH <10 mL/dk: 1-2 gr/24 saat Hemodiyaliz: 1-2 gr/24 saat (diyaliz sonrası ek 0,5-1 gr) Periton diyalizi: 0,5 gr/12 saat SRRT: 1-2 gr/12 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır.  iv/im 3x2 gr veya >120 kg 3 gr'a kadar artırılabilir.
<b>Sefepim</b>	NRF: 2 gr/8-12 saat GFH 30-60 mL/dk: 2 gr/12-24 saat GFH 11-29 mL/dk: 1-2 gr/24 saat GFH <11 mL/dk: 500-1000 mg/24 saat Hemodiyaliz: 1 gr/24 saat Periton diyalizi: 2 gr/48 saat SRRT: 2 gr/24 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır.  3x2 gr uzatılmış infüzyon
<b>Seftazidim</b>	NRF: 1-2 gr/8-12 saat GFH 10-50 mL/dk: 1-2 gr/12-24 saat GFH <10 mL/dk: 1-2 gr/24 saat Hemodiyaliz: 0,5-1 gr/24 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 1,5-2 gr/24-48 saat SRRT: 1-2 gr/8-12 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır.  3x2 gr uzatılmış infüzyon

Tablo 13.5 (DEVAMI)

Antimikrobiyal ilaçlar	Doz önerisi	Obezitede Farmakokinetik değişiklikler ve doz önerisi
<b>Siprofloksasin (parenteral)</b>	NRF: 200-400 mg/8-12 saat GFH 5-30 mL/dk: 200-400 mg/18-24 saat Hemodiyaliz: 200-400 mg/24 saat (diyaliz sonrası) Periton diyalizi: 200-400 mg/24 saat SRRT: 200-400 mg/12 saat	iv 1x4-5 mg/kg (TVA)  >90 kg ise iv 3x400 mg veya oral 2x750 mg Morbid obez hastalarda iv 2x800 mg
<b>Teikoplanin</b>	NRF: 15-20 mg/kg/12 saat GFH 20-49 mL/dk: 15-20 mg/kg/24 saat GFH <20 mL/dk: 15-20 mg/kg/48 saat Hemodiyaliz: 25-30 mg/kg (sadece diyaliz günleri, diyaliz sonrası) SRRT: 7,5-10 mg/kg/12 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır.  Doz ayarında TVA kullanılmalıdır
<b>Trimetoprim-sulfametoksazol (yüksek doz)</b>	NRF: 5-20 mg/kg/6-12 saat GFH 10-30 mL/dk: 5-10 mg/kg/12 saat GFH <10 mL/dk: 5-10 mg/kg/24 saat Hemodiyaliz: 5-10 mg/kg/24 saat Periton diyalizi: 5-10 mg/kg/24 saat SRRT: 5 mg/kg/8 saat	Farmakokinetik değişiklik için yeterli veri bulunmamaktadır. Yüksek dozlar kullanırken (>8 mg/kg/gün) DVA kullanılmalıdır.
<b>Vankomisin</b>	NRF: 6-12 mg/kg/24 saat GFH 30-80 mL/dk: 6-12 mg/kg/48 saat GFH <30 mL/dk: 6-12 mg/kg/72 saat Hemodiyaliz: 6-12 mg/kg/72 saat Periton diyalizi: 7,5 mg/kg/48-96 saat SRRT: 6-12 mg/kg/48 saat	Vd azalır, Cl artar. Yükleme Dozu: 20-25 mg/kg <sub>TVA</sub> (maksimum 1x2,5 gr)

C<sub>maks</sub>: Maksimum konsantrasyon, Cl: Klirens, CrCl: Kreatinin klirensi, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, DVA: Düzeltilmiş vücut ağırlığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, iv: intravenöz, İVA: İdeal vücut ağırlığı, MiK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, NRF: Normal renal fonksiyon, TVA: Toplam vücut ağırlığı, Vd: Dağılım hacmi, EAA: Eğri altında kalan alan

## Yükleme Dozu

Herhangi bir ilacın yükleme dozu hesaplanırken “yükleme dozu = dağılım hacmi x kararlı durum konsantrasyonu” formülü kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının durumu bu hesaplamada rol oynamadığından, yükleme dozu için kreatinin klirensine göre bir düzenleme yapılmamalıdır. Septik hastalarda, özellikle hidrofilik antimikrobiyaller için tahmin edilen ve bilinenden daha büyük bir dağılım hacmi ve dolayısıyla daha fazla yükleme dozu gereksinimi olması kaçınılmazdır<sup>57</sup>.

## Önemli Diğer Konular

Ayrıca yoğun bakım ünitesinde kullanılan ilaçların dozları genellikle normal vücut ağırlığına sahip hastalar için formüle edilmiştir. Obezite ile meydana gelen fizyolojik değişiklikler pek çok ilacın farmakokinetik özelliklerinin değişmesine neden olmaktadır. Obezite ile meydana gelen bu farmakokinetik değişikliklerin hesaba

katılmaması uygun olmayan doza, tedavi başarısızlığına (subterapötik seviyelerde) veya toksisiteye (supraterapötik seviyelerde) yol açabilmektedir. Bu durum özellikle komorbid hastalıkların ve buna bağlı kullanılan ilaçların fazla olduğu, durumu kritik olan yoğun bakım ünitesindeki hastalar için önem taşımaktadır; bu nedenle bu popülasyonda ilaçların uygun dozlanmasına yardımcı olabilmek için obezite ile meydana gelen farmakokinetik değişikliklerin de göz önünde bulundurulması ve ilaç tedavisinin hastaya göre optimize edilmesi gerekmektedir (Tablo 13.5)<sup>58</sup>.

Yoğun bakım hastalarında sık gözlenen yüksek MİK düzeylerine sahip etkenlerle gelişen enfeksiyon durumunda antimikrobiyal ilacın dozu güvenlik verilerinin ve yasal prosedürlerin izin verdiği ölçüde artırılabilir. Bu doz ayarlaması sırasında mümkünse terapötik ilaç izlemi ile doz ayarlamaları yapılmalı ve ilacın kan konsantrasyonunun istenen terapötik aralıkta olduğundan emin olunmalıdır.

ECMO şiddetli kardiyorespiratuvar yetmezliği olan hastalar için önemli bir ekstrakorporeal tedavidir. Uygulama esnasında kan polivinil klorür boru, oksijenatör ve bir ısı değiştiriciden oluşan ekstrakorporeal bir devre boyunca hareket etmektedir. Farmakokinetik açıdan değerlendirildiğinde, bu uygulamada, ilaç stabilite problemleri ve/veya ekstrakorporeal devreye ilaç adsorpsiyonu potansiyeli vardır. Mevcut kanıtlar güçlü öneriler sağlamamaktadır ve ECMO sırasında değişen antibiyotik maruziyetinin belirlenmesi için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha güçlü kanıtlar elde edilene kadar, terapötik ilaç izleminin kullanımı ve doz rejimlerinin ilaç farmakokinetiğine uygun şekilde bireyselleştirilmesi yararlı müdahaleler gibi görünmektedir<sup>59</sup>.

Renal klirenste artış kreatin klirensinin >130 mL/dk üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Renal klirens artışı kritik hastalarda sık olmakla birlikte saptanması zor bir durumdur, kritik hastalardaki prevalansının %30-85 arasında olduğu düşünülmektedir. Belirlenmesi için 24 saatlik idrar toplanması ile kreatin klirensinin hesaplanması gerekmektedir. Renal klirenste artış olduğu saptandığında toplam ilaç dozunun artırılması, dozlama aralıklarının azaltılması ve uzatılmış veya sürekli infüzyon gibi stratejiler düşünülmelidir<sup>60</sup>.

Uzatılmış infüzyonla uygulamalar sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta ilaçların stabilitesidir. Örneğin, beta-laktam antibiyotikler çoğunlukla 1-3 saat stabil kalma süresine sahip olduğundan, infüzyon süreleri ya en fazla bu sürelerle sınırlı olmalıdır ya da her bir ilaç için belirtilen stabilite sürelerinde infüzyon torbalarının değiştirilmesi için düzenleme yapılmalıdır<sup>61</sup>.

## Antimikrobiyal ilaçlar

Modern anlamda antimikrobiallerin ilk temsilcisi, Alman bilim insanı Erlich tarafından keşfedilen salvarsandır, frenginin tedavisinde kullanılmıştır<sup>6,62</sup>. Hemen ardından 1932'de Domagk sülfanamidler'i, 1940'ta bir bakteriyolog olan Fleming, penisilini keşfetmiş ve klinik kullanıma sunmuştur<sup>63,64</sup>. Birçok sınıfın keşfedildiği

1950-70'ler; 'Antibiyotiklerin altın çağı' olarak bilinir. Aminoglikozid, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin ve vankomisin bu yıllarda bulunan antimikrobiallerdir. İlerleyen yıllarda yeni bir sınıf keşfedilmemiş, 20. yüzyılın ortalarında antibiyotik direnci ile karşılaşılmaya başlanmıştır<sup>6</sup>. Penisilin direnci sonrası geliştirilen ilk  $\beta$ -laktam antibiyotik olarak metisilin 1959'da kullanıma sunulmuştur. Birinci, ikinci, üçüncü kuşak sefalosporinlerin, ardından karbapenemlerin ve kinolonların artan kullanımları, antimikrobiyal çeşitlilik ile korelasyon göstererek, yıllar içerisinde, direnç artışını beraberinde getirmiştir. Antifungal kanadında ise ilk keşifler daha geç dönemlerde başlamıştır; amfoterisin B deoksilat 1958'de keşfedilen, ilk kullanıma giren ve halen altın standart olan bir antifungaldir. İlk jenerasyon azollerden flukanazol ve itranazol 1990'larda kullanıma girmiş, aynı yıllarda daha az toksik form olan amfoterisin-B'nin lipid bazlı formülasyonları üretilmiştir. Vorikonazol ve ekinokandiner 2000'lerde kullanılmaya başlanmıştır<sup>65</sup>. Özellikle herpes simpleks virüsün neden olduğu enfeksiyonlarda etkin bir ilaç olan asiklovir 1982'de piyasaya sürülmüştür<sup>66</sup>.

## Antibiyotikler

Beta-laktam grubu antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler) hidrofilik yapıdadır, plazma proteinlerine bağlanma oranları yüksektir ve yağ dokusuna dağılımları düşüktür. Farmakokinetik parametre olarak zamana bağlı etki (%T>MİK) gösterdiklerinden, sık aralıklarla ve uzun infüzyon süreleriyle uygulanması önerilmektedir<sup>67</sup>. Beta-laktam antibiyotikler için MİK değerinin 2-4 kat üzerindeki konsantrasyonlarda maksimum etki elde edilmekte, daha yüksek kan konsantrasyonlarına ulaşılması bakterisit aktivitenin aynı oranda artmasını sağlamamaktadır. Birçoğu renal yoldan atıldığı için renal fonksiyon bozukluğunun derecesine göre doz ayarlamalarının yapılması gerekmektedir (Tablo 13.5). Renal fonksiyon bozukluğu olan, sepsis ve septik şok hastalarında hızlı bir şekilde terapötik konsantrasyonlara ulaşmanın garanti altına alınması için tedavinin ilk günü normal dozların uygulanması ve tedavinin ikinci gününden itibaren gerekli düzenlemelerin yapılması önerilmektedir. Beta-laktam antibiyotikler hepatik metabolizasyona uğramadığından ve ilaç metabolizmasından sorumlu enzimleri etkilemediğinden, ilaç etkileşimlerine neden olma riski düşüktür. Esas olarak bakteri hücrelerine özgü bir yapı olan hücre duvarı sentezini bozarak etki gösterdikleri için istenmeyen etkilere neden olma riskleri düşüktür. Tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli istenmeyen etki anafilaksiye kadar ciddi bir şekilde gözlenebilen alerjik reaksiyonlardır<sup>57</sup>. Antibiyotiklerin FK özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 13.6'da yer almaktadır.

## Penisilinler

Penisilin molekülü temel olarak 6-aminopenisilinalik asit (6-APA) yapısı taşımaktadır. Güçlü bakterisidal etki gösterir, toksisiteleri kısmen düşüktür. Penisilinler hücre duvarı sentezinde son adımı katalize eden enzimleri inhibe ederek etki gösterirler<sup>68</sup>.



Penisilinler; doğal penisilinler (penisilin G ve V), antistafilokokal penisilinler (nafsilin, oksasilin), aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin), ve antipsödomonal penisilinler (piperasilin) olarak ayrılır. Sınıflar arasındaki farklılıklar temel farmakolojik özelliklerine göre yapılmıştır.

### Doğal Penisilinler (Penisilin G ve penisilin V)

Beta-laktamaz üretmeyen gram pozitif koklar (penisilin dirençli *pnömokok*, *stafilokoklar*, bazı *enterokoklar* hariç), bazı gram negatif basiller (örneğin *listeria*, penisilinaz üreten *neisseria* hariç gram negatif koklar), bazı aneoroblara karşı etkindirler. *Neisseria*, *Clostridia*, *Corynebacterium*, *Treponema*, *Leptospira*, *Aktinomiçes* türlerine, *Treponema pallidum*'a ve *Borrelia burgdorferi*'ye karşı kullanılmakta olup, *Enterokoklara* karşı etkisizdirler<sup>69</sup>.

Penisilin G ve V birçok *streptokoka* karşı etkilidir. Ancak penisiline dirençli *Streptococcus viridans* ve *S. pneumonia* türleri giderek yaygınlaşmaktadır<sup>70</sup>.

### Antistafilokokal Penisilinler (metisilin, oksasilin, nafsilin)

Metisilin duyarlı *S. aureus*'a (MSSA) bağlı enfeksiyonları tedavi etmek için geliştirilmiştir. Penisilinaz üreten *stafilokoklara* karşı etkindir. Metisilin, interstisyel nefrit oluşumu için yüksek risk taşımaktadır<sup>71</sup>. Metisilin dirençli *S. aureus*'un (MRSA) endemik olduğu alanlarda ampirik tedavide tek başlarına kullanımları önerilmez. Enterik gram negatif bakterilerin salgıladığı beta-laktamazlara karşı dayanıksızdırlar<sup>72</sup>.

### Aminopenisilinler (ampisilin ve amoksisilin)

Doğal penisilinler ile aynı etki spektrumuna sahiptirler. Ek olarak gram negatif bakterilere, gram-negatif koklara ve *Enterobacteriaceae*'ye karşı da etkinlik gösterirler, ancak beta-laktamazlara karşı dayanıksızdırlar. *Listeria monocytogenes* ve duyarlı *enterokok* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar için tercih edilmektedirler. Toplum kaynaklı bazı gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkinliği olmasına rağmen *Serratia*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri, *H. influenza*, *E. coli*, *Enterobacter* ve *Klebsiella* türlerinin pek çoğu aminopenisilinlere dirençlidir<sup>73</sup>.

### Antipsödomonal Penisilinler (piperasilin ve tikarsilin)

*P. aeruginosa* gibi ampisiline dirençli bazı gram-negatif aerobik basillere karşı etkinlik gösterirler, özellikle beta-laktamazlara ile kombinasyon şeklinde kullanılırlar<sup>74</sup>. Florokinolonlarla sinerjistik aktiviteye sahiptir<sup>75</sup>.

### Yan Etkiler

En önemli yan etkileri hipersensitivite reaksiyonlarıdır<sup>76</sup>. Ateş, ürtiker, eklem ağrıları ve anjiyonörotik ödem ile karakterize serum hastalığı da nadir de olsa görülebilir. Eksfoliyatif dermatit ve Stevens-Johnson sendromu da diğer alerjik reaksiyon çeşitleridir. Alerjik vaskülit yine penisilinlerin neden olduğu bir alerjik reaksiyon türüdür.

Alerjik anjitten, interstisyel nefrite değişen derecelerde renal toksisite görülür. İnterstisyel nefrit en sık metisilin ile görülmektedir.

### Direnç

Antimikrobiyal direnç mekanizması dört şekilde görülebilir:

1. Beta-laktamaz tarafından inhibisyon,
2. Antibiyotiğin gram negatif hücrelerin dış yüzeyinden geçememesi,
3. Bakterilerin dış yüzeyinde ilacı dışarı atacak 'efflux' pompaları varlığı,
4. Penisilinlerin etki bölgesine düşük affinite ile bağlanması.

## Sefalosporinler

Kimyasal yapısı ve etki mekanizmaları ile penisilinlere benzeyen, beta-laktam antimikrobiallerdir. Ana yapılarını sefam türevi olan ve beta-laktam halkası içeren 7-aminosefalosporinik asit (7-ASA) oluşturur<sup>77</sup>. Sefalosporinlerin etki mekanizması da yine penisilinlere benzer şekilde peptidoglikan sentezi üzerindedir, bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentez tabakasının son basamağını inhibe ederler<sup>78</sup>. Antibakteriyel etkinliklerine göre günümüzde birden beşe kadar kuşaklara ayrılmıştır. Birinci kuşak sefalosporinler, gram-pozitif antibakteriyel etkinlik sergilerken, ikinci kuşak sefalosporinlerin gram-negatif basil aktivitesi artmıştır ve gram-pozitif koklara karşı değişen derecelerde etkindirler. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin gram-negatif basillere karşı etkisi belirgin şekilde yüksektir; ancak gram pozitif koklara karşı azalmış aktiviteleri vardır. Dördüncü kuşak, en geniş etki spektrumuna sahiptir; *P. aeruginosa* dahil çoğu gram-negatif basillere karşı aktiviteye sahiptir ve gram-pozitif koklara karşı da etki güçlerini korurlar<sup>79</sup>.

### Birinci Kuşak Sefalosporinler (sefalotin, sefazolin)

Sefalotin bu grubun en eski üyesidir ilk olarak 1960'ların başında piyasaya sürülmüştür. Kısmen dar spektrumlu çoğunlukla gram pozitif bakterilere karşı etkin bir antimikrobiyaldir. *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* ve diğer streptokoklara karşı güçlü, *Neisseria*, *Morexella catarrhalis*, hastane dışından alınan *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı kısmen, indol pozitif *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* karşısında nadiren etkinken, *H. influenza* ve gram negatif koklara etkinlik göstermez<sup>80</sup>. Sefazolin de sefalotine benzer etkinlikler göstermekle beraber, daha uzun yarı ömre sahiptir. Bu grupta sefazolin ortopedik cerrahiler gibi temiz kontamine cerrahiler için profilaktik olarak kullanılmaktadır<sup>81</sup>.

### İkinci Kuşak Sefalosporinler (sefoksitin, sefotetan, sefuroksim)

Birinci kuşak sefalosporinlerin yapısının beta-laktamazlara biraz daha dayanıklı olacak şekilde değiştirilmesi ile üretilmiş gruptur ve birinci kuşak sefalosporinlere göre daha geniş spektrumludur. Gram pozitiflere, özellikle *stafilokoklara* karşı aktiviteleri

birinci kuşak ajanlara göre daha az, gram negatif basillere karşı daha güçlüdür; bu grupta yer alan ajanların etkinliği *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus* ve *Klebsiella* türlerinin çoğunu kapsar<sup>82</sup>. Sefuroksim özellikle *H. influenza*'ya ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı oldukça aktiftir. Sefoksitin, sefotetan genellikle toplum kaynaklı intra-abdominal ve pelvik enfeksiyonlarda kullanılmaktadır<sup>83</sup>. Neredeyse tüm sefalosporinler gibi ikinci kuşak sefalosporinlerin de *enterokok* türlerine etkinliği yoktur.

### Üçüncü Kuşak Sefalosporinler (seftriakson, seftazidim, sefotaksim, sefoperazon, sefiksim)

Gram-negatif basillerdeki beta-laktamaz enzimine karşı oldukça stabil kalabilirler ve *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *indol-positif Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*), *Neisseria*, *H. İnfluenzae*'ya karşı etkilidirler<sup>84</sup>. Sefaperazon ve seftazidim antipseudomonal etkinliğe sahiptir<sup>85</sup>. Seftriakson özellikle penisiline dirençli gonore, merkezi sinir sistemi veya eklemleri içeren Lyme hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır<sup>86-89</sup>.

### Dördüncü Kuşak Sefalosporinler (sefepim)

Bu sınıfın yegane temsilcisi ve kullanımda olan örneği sefepimdir. Güçlü antipsödomonal etkinlik gösterir, seftazidime dirençli izolatların tedavisinde kullanılır. *Pnö-mokoklara* ve *MSSA* gibi gram-pozitif organizmalara da etkin, geniş spektrumlu bir ajandır. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* ve gram-negatif anaeroblara etkinliği zayıftır<sup>90</sup>. Sefepim nötropenik ateş, nazokomiyal kaynaklı alt solunum yolu, üriner sistem, deri yumuşak doku enfeksiyonları, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarında kullanılabilir<sup>91,92</sup>.

### Beşinci Kuşak Sefalosporinler (seftaroline, seftobiproil)

Diğer sefalosporinlerin aksine, *MRSA* ve dirençli *pnömokoklar* da dahil olmak üzere dirençli gram-pozitif patojenlere karşı etkinlikleri vardır<sup>93</sup>.

### Yan Etkiler

En sık alerjik reaksiyonlar görülür ancak bu etkisi penisilinlere göre daha az sıklıkla görülmektedir. Serum hastalığı, anafilaksi veya anjiyoödem gibi daha ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek olarak görülür. Sefalosporinlere karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar, klinikte kemik iliği depresyonu veya renal toksisite şeklinde de kendini gösterebilir. İnterstisyel nefrit penisilinlerden daha az sıklıkta görülebilir. Bağırsak florasını bozarak ya da karboksilaz ile kompetitif inhibitör etki ile K vitamini etkinliğinin bozup ciddi kanama riskine neden olabilir. Sefoperazon, alkol ile kullanıldığında baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon şeklinde kendini gösteren asetaldehit birikimine bağlı disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir. Seftriaksona bağlı obstrüktif biliyer anomali görülebilir.

## Direnç

Penisilinlerde olduğu gibi sefalosporinlere karşı direnç oluşumu da benzer dört mekanizma ile oluşmaktadır.

1. Beta-laktamaz tarafından inhibisyon,
2. Antibiyotiğin gram negatif hücrelerin dış yüzeyinden geçememesi,
3. Bakterilerin dış yüzeyinde ilacı dışarı atacak 'efflux' pompaları varlığı,
4. Penisilinlerin etki bölgesine düşük affinite ile bağlanması.

## Karbapenemler (İmipenem/Silastatin, Meropenem ve Ertapenem)

Karbapenemler tıpkı penisilinler ve sefalosporinler gibi beta-laktam halkası içerir. Bakteriyel dış membrandan etkin penetrasyonları, penisilin bağlayan proteinlere (PBP) yüksek afiniteleri, çoklu plazmid ve kromozomal beta-laktamazlara dirençleri sayesinde çok geniş etki spektrumuna sahiptir<sup>94</sup>.

Etki mekanizmaları oldukça geniştir. Amp-C beta-laktamaz ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif organizmalar, anaeroblar, gram-pozitif organizmalar, *Nocardia* ve *Mycobacterium avium*'a karşı etkilidirler<sup>95</sup>. *Enterococcus faecium*, oksasiline dirençli *stafilokoklar*, *S. maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*'ya karşı etkinlikleri yoktur. *P. aeruginosa*'nın izolatları genellikle karbapenemlere duyarlı olmakla birlikte, bu ilaçlar tek ajan olarak kullanıldığında tedavi sırasında izolatların dış zar proteinlerindeki spesifik değişiklikler sonucu direnç gelişebilir. Gram-negatif organizmalarda giderek daha fazla oranda karbapenem hidrolize eden beta-laktamazlar izole edilmektedir. Nozokomiyal kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, nötropenik ateş ve nöroşirurjikal işlemlere bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, kemik-eklem, deri-cilt enfeksiyonları, sepsiste ampirik tedavide kullanılabilir.

Meropenem ve imipenem benzer etki spektrumlarına sahiptir. Meropenemin gram pozitif etkinliği daha düşük, gram negatif etkinliği daha yüksektir. Ertapenem, diğerlerinden daha dar etki spektrumuna sahiptir. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *enterokoklar* ve penisiline dirençli *pnömokoklara* karşı etkinliği yoktur veya daha zayıftır<sup>96</sup>.

## Yan Etkiler

En sık olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare görülür. Nöbet eşliğini düşürebilir ve altta yatan nörolojik kökenli komorbidite ve böbrek yetmezliği varlığı nöbet riskini artırır<sup>97</sup>. Penisilin ve sefalosporinlere göre daha güvenli olsa da alerjik reaksiyon riski mevcuttur.

## Direnç

Karbapenamazlar, beta-laktamların genelini hidrolize etme yeteneğine sahiptir. Ek olarak yeni Delhi metallo-beta-laktamaz-1 (NDM-1) ve *Klebsiella pneumonia* karbapenemaz (KRKP) gibi enzimler de karbapenem kullanımını kısıtlar.

## $\beta$ -laktamaz inhibitörleri

Kendileri de beta-laktam halka taşıyan, beta laktamazların antimikrobisideri hidrolizini önleyerek etkisinin devamını sağlayan bileşiklerdir. Klinik kullanım da olan beta laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam, avibaktam, vaborbaktam ve relebaktamdır<sup>98</sup>.

## Florokinolonlar (Siprofloksasin, Levofloksasin ve Moksifloksasin)

Florokinolonlar, bakteri topoizomeraz sınıfı enzimlerinin DNA giraz ve/veya topoizomeraz-IV kısımlarını inhibe eder. DNA giraz *gyrA* ve *gyrB* genlerinin ürünleridir, topoizomeraz-IV ise *parC* ve *parE* genleri tarafından kodlanır. Kinolonların inhibe ettikleri her iki topoizomeraz DNA replikasyonunda farklı temel görevlere sahiptir. DNA replikasyonu için gerekli olan DNA giraz ve DNA topoizomeraz-IV isimli iki enzimin her biri ile DNA komplekslerine bağlanır ve bu bağlanma DNA bölünmesini oluşturur. Kinolonlar bu komplekse bağlanarak etki gösterir. Replikasyonunun kesilmesi, DNA hasarı ve nihayetinde hücre ölümü ile sonuçlanır<sup>99</sup>.

Florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin gibi) lipofilik ajanlardır ve dağılım hacimleri geniştir, ekstraselüler ve intraselüler konsantrasyonları yüksektir<sup>100</sup>. Kritik hastalık, bu gruptaki ilaçların dağılım hacmi üzerinde minimal düzeyde bir etkiye sahiptir. Dozlama için farmakodinamik parametre olarak genellikle EAA/MİK değerinin kullanılması önerilmektedir. Genel olarak biyoyararlanımlarının yüksek olması parenteral dozlara eşit veya yakın dozlarda oral olarak kullanılabilmelerine izin vermektedir. Moksifloksasin hepatik yolla, diğerleri ise renal yolla atılmaktadır. Bu nedenle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda moksifloksasin haricindekilerin dozlarının ayarlanması gerekmektedir<sup>101</sup>.

Gram negatif basiller ve gram negatif koklara karşı etkilidirler, ancak *stafilokokların* çoğunluğu florokoninolonlara dirençlidir. Siprofloksasin *Pseudomonas*'a karşı olan yüksek etkinliği ile diğer kinolonlardan ayrılmaktadır. Üçüncü nesil kinolonlardan olan levofloksasin ve moksifloksasin, penisiline dirençli *pnömokoklar* da dahil olmak üzere *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma* ve *streptokoklara* karşı klinik olarak etkin bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Toplum kaynaklı pnömoni tedavisinde tek başlarına veya geniş spektrumlu sefalosporinlerle kombine olarak kullanılan ilk basamak ajanlar arasında yer alırlar. Moksifloksasin idrarda konsantre olmaz, bu nedenle idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

## Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Özellikle son yıllarda florokinolonların yan etkileri konusunda önemli sonuçlar elde edilmiş ve belli hasta gruplarında kullanımın kısıtlanması, florokinolonların diğer

antibiyotiklerin kullanılmadığı durumlarda kullanılmak üzere alternatif tedaviler arasında yer alması önerilmektedir. En sık görülen yan etkileri iştahsızlık bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem bulgularıdır<sup>102</sup>. *C. difficile* ilişkili diyareye neden olabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi sık görülür. Uykusuzluk, ruh halinde değişiklikler, halüsinasyonlar, psikoz, deliryum, nöbet daha nadir görülür. Akut interstisyel nefrit, ilaç ateşi, ürtiker, anjiyoödem, vaskülit, serum hastalığı benzeri sendromlar ve anafilaktoid reaksiyonlar çok nadirdir. Florokinolonların uzun yıllardır bilinen yan etkileri arasında fototoksite, karaciğer enzimlerinde artış, QT aralığında uzama bulunmaktadır. Potansiyel olarak ölümcül aritmi riski nedeniyle QT aralığını uzatan diğer ilaçlar ile uygulanmasından kaçınılmalıdır. Daha yeni tanımlanan yan etkiler ise; periferik nöropati, artropati, tendon hasarı ve aort anevrizmasıdır. Bütün oral kinolonlar, oral yoldan kullanılan +2 değerlikli metalleri (alüminyum, kalsiyum, demir gibi) içeren diğer ilaçlarla (antiasit, sükralfat gibi), ilaç dışı ürünlerle ve gıdalarla (süt ve süt ürünleri gibi) birlikte eş zamanlı kullanıldıklarında gastrointestinal sistemden emilmeyen şelatlar (bileşikler) oluşmaktadır<sup>100</sup>. Bu şelatlar florokinolon grubu ilacın emilmesi ve etki göstermesini engelleyerek vücuttan atılmalarına neden olduğu için tedavi başarısını kısıtlamaktadırlar. Bu etkileşimin önlenmesi için florokinolon grubu ilaçlarla belirtilen metalleri içeren ilaçların/ürünlerin uygulanma zamanları arasında yeterli zaman (2-4 saat) olmalı veya birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca siprofloksasin karaciğerdeki mikrozomal enzimler üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğu için önemli etkileşimlere neden olabilmektedir<sup>57</sup>.

## Direnç

Bakteriler, DNA giraz ve topoizomerez IV'ü değiştiren veya bakteri hücre zarlarından ilaç geçişini değiştiren kromozomal mutasyonlar sonucu kinolonlara direnç kazanır.

## Makrolidler

Makrolidler (klaritromisin ve azitromisin gibi) geniş dağılım hacmine sahip bir antibiyotik grubudur. Makrolidler ribozomal 50S alt birimlerine bağlanır ve protein sentezini inhibe eder<sup>103</sup>. Azitromisin 15 halkalı yapısı ile gram negatif bakterilere karşı klaritromisin'den daha aktiftir. Kritik hastalarda toplum kökenli alt solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra *Legionella*, *Chlamydia* ve *Mycoplasma* da dahil olmak üzere atipik pnömonilerde kullanılır<sup>104</sup>. Toplum kökenli pnömonilerin ampirik tedavisinde seftriakson ile kullanılmalıdır. Klaritromisin, *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* ve MSSA dahil olmak üzere gram pozitif bakterilere karşı azitromisinden daha etkindir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azitromisin dozunda herhangi bir doz değişikliği gerekmezken, klaritromisin dozunun azaltılması gerekmektedir<sup>105</sup>.

## Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili şikayetler, klaritromisin kullanımı ile ilgili psikoz, azitromisin ile nadir de olsa ciddi anafilaktik reaksiyon görülebilir. Makrolidler

genel olarak karaciğer toksisitesi ve QT aralığında uzama gibi istenmeyen etkilere sahiptir. QT aralığında uzama riski, aynı yan etkiye sahip diğer ilaçlarla (amiodaron, tramadol, essitalopram gibi) birlikte kullanıldığında daha da artmaktadır<sup>106</sup>. Organ nakli yapılanlar ve >60 yaş gibi diğer risk faktörü olan hastalarda florokinolonlar ile kortikosteroidler birlikte kullanıldığında tendinit ve tendon rüptürü riski artabilmektedir<sup>107</sup>. Makrolidler ilaç etkileşimi açısından yüksek risk taşıyan ilaçlardır. Klaritromisin, ilaç metabolizasyonundan sorumlu enzimler (özellikle sitokrom p450 3A4) üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğundan çok sayıda ilacın (atorvastatin, haloperidol, siklosporin, kolşisin, takrolimus, midazolam, glukokortikoidler gibi) kan konsantrasyonunda artışa neden olabilmektedir. Bu ilaçlar insülinler, sülfonilüreler ve meglitinidler gibi antidiyabetik ilaçların etkinliğini artırarak hipoglisemi riskinde artışa yola açabilmektedir. Bu risk özellikle yaşlılar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla görülmektedir<sup>108</sup>.

## Aminoglikozitler

Gram negatif aerobik basillere oldukça güçlü etkinlikleri mevcut olup post-antibiyotik etkileri belirgin olarak uzun sürer, teröpatik indeksleri dardır, kullanımları sırasında nefrotoksisite ve ototoksisite görülebilir ve toksisiteyi önlemek için antibiyotik düzeyi takip edilmelidir<sup>109</sup>. Aminoglikozitler, organizmalarda 30S ribozomal alt birimi içindeki 16S ribozomal RNA'nın aminoaçıl bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak translokasyonu inhibe eder, işlevsel olmayan proteinlerin birikmesine neden olur<sup>109</sup>. Katyonik moleküller lipopolisakkaridlerin anyonik uçlarına bağlanır, kalsiyum ve magnezyum köprülerinde değişiklikler yaparak dış duvarda delik oluştururlar. Sitoplazmik zar boyunca enerjiye bağlı bir şekilde taşınırlar. Ribozomlara bağlanan aminoglikozidlerin bakterisidal etkinliğinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir<sup>110</sup>. Dar spektrumlu antimikrobiyallerdir ve *P. aeruginosa* gibi aerobik gram-negatif basillere karşı bakterisid etki gösterirler. Mikobakteriler ve bazı gram-pozitif organizmalarda kısmen etkin, birçok gram-pozitif ve anaerob bakteriye ise etkisizlerdir. Bununla birlikte konsantrasyon artırılarak, post-antibiyotik etki ile ve diğer antibiyotikler ile sinerjizm şeklinde kullanımı yaygındır<sup>111</sup>.

Aminoglikozitler, hidrofilik özellikte oldukları için dağılım hacimleri düşük ve plazma konsantrasyonları yüksektir<sup>112</sup>. Aminoglikozitler, nefrotoksisite riskinin azaltılması ve tedavi etkinliğinin artırılması (post-antibiyotik etki süresinin uzatılması) amacıyla, genellikle 24 saatte bir dozlama stratejisiyle uygulanmaktadır<sup>113</sup>. Aminoglikozitler konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterirler, ayrıca ilaç konsantrasyonu MİK değerinin altına düşse bile bakteri üremesini baskılayabildikleri bir post-antibiyotik etkiye sahiptirler. Optimal antibakteriyel aktivitenin elde edilmesi için MİK değerinin 8-10 katından daha yüksek bir  $C_{maks}$  değerinin elde edilmesi gerekmektedir. Aminoglikozit tedavisinde tedavi başlangıç dozunun yüksek olması klinik iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedavi başlangıç dozunun normal dozda verilmesi, daha sonraki dozlarda doz ayarlaması

larının yapılması ideal bir yaklaşım olacaktır. Aminoglikozit ilaçların dozu düzeltilmiş veya ideal vücut ağırlığına göre olmalıdır<sup>57</sup>.

### Yan Etkiler

Aminoglikozitlerin primer yan etkileri doz bağımlı nefrotoksisite, ototoksisite ve nöromusküler blokajdır. Aynı toksisitelere yol açan diğer ilaçlarla (vankomisin, kolistin, asiklovir gibi) birlikte kullanıldığında toksisite riskinin artması nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Ototoksisite dışındaki yan etkiler ilaç kesildikten sonra geri döndürülebilir.

### Direnç

Temel olarak üç direnç gelişim mekanizması mevcuttur.

1. Bakteriyel membran değişikliklerinden dolayı azalmış alım veya aktif 'efflux' pompaları ile artmış atım,
2. 16S ribozomal RNA mutasyonu veya metilasyonu sonucu aminoglikozit bağlanmasının azalması,
3. Enzimatik deaktivasyon.

Aminoglikozitlerin etkinliği için aktif elektron taşıma sistemi gereklidir, bu nedenle anaerobik bakteriler doğal olarak aminoglikozitlere dirençlidir. Gram negatif bakterilerde ilaç fosforilasyon, adenilasyon veya asetilasyon ya da 16S ribozomal RNA metilasyonu ile etkisizleştirilir. İlacı inaktifleştiren enzimler plazmidler ile kodlanır ve taşınır. Gram negatif bakterilerde hücre duvarından geçişin azaltılması ya da 'efflux' aktif pompaları ile hücre dışına transportu özellikle sık karşılaşılan direnç mekanizmalarıdır.

### Glikopeptitler

Klinik kullanım amacıyla ilk üretilen glikopeptid vankomisindir. *Streptomyces orientalis*'ten 1950'lerde elde edilen karmaşık yapıda bir antimikrobiyaldir. Teikoplanin ise *Actinoplanes teichomyceticus*'ten 1978 yılında üretilen glikopeptid yapıda bir antimikrobiyaldir.

Hücre duvarının en önemli yapıtaşı olan peptidoglikanın biyosentezini bloke ederek ve bakteri hücre duvar sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler. Vankomisin, etki spektrumu dar; MRSA dahil olmak üzere şüpheli veya kanıtlanmış aerobik ve anaerobik invaziv gram pozitif enfeksiyonlar için parenteral ve *C. difficile* tedavisi için ise oral olarak uygulanır.

Glikopeptitler hidrofilik ajanlardır, ancak vankomisin ve teikoplaninin farmakokinetik özellikleri birbirinden farklılık göstermektedir. Teikoplanin, vankomisine göre serum proteinlerine daha çok bağlanır bu nedenle yarılanma ömrü daha uzundur ve dağılım hacmi daha geniştir. Glikopeptid ilaçların dozu hastanın gerçek vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Hem vankomisin hem de teikoplanin renal yolla atıldığı için



fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz düzenlemeleri yapılmalıdır. Glikopeptit tedavisinde rutin olarak kan düzeyi izlemi yapılması önerilmektedir ve düzey izleminde dozların ayarlanması için eğri altında kalan alan hesaplanmalıdır<sup>114,115</sup>.

## Yan Etki

Vankomisin hızlı infüzyonu histamin salınımını indükleyerek “kırmızı adam” sendromuna yol açabilir<sup>116</sup>. Bu sendromun klinik belirti ve bulguları; kaşıntı, eritem ve gövde üst bölümünde kızarıklık, anjioödem ve bazen hipotansiyonu içerir. Yavaş infüzyon (en az 1 saat) ve profilaktik olarak antihistaminik kullanımı bu sendromu önleyebilir. Uzun süre yüksek doz ilaç kullanımı ve beraberinde aminoglikozid kullanımı nefrotoksisite ve ototoksisite riski oluşturur.

## Direnç

*S. aureus* ve *enterokok* türleri arasında vankomisin direnci giderek artmaktadır, vankomisin direnci intrinsik ya da kazanılmış olabilir. *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* intrinsik vankomisin direncine sahip mikroorganizmlardır.

## Diğer Antibakteriyeller

### Polimiksin B ve Kolistin (polimiksin E)

1950’lerde keşfedilmişlerdir, ancak yüksek toksisite ve daha iyi tolere edilen yeni ajanların keşfedilmesi ile geri plana atılmıştır. Özellikle YBÜ’deki kritik hastalarda çoklu ilaca dirençli (MDR) gram negatif basil enfeksiyonlarının ortaya çıkması sonucu kullanım sıklığı artmıştır. Kompleks katyonik polipeptid yapıda antimikrobiyallerdir. Bakteri hücre zarında fosfolipitlerle elektrostatik etkileşim sonucu zar yapısını bozar, endotoksininin veya lipopolisakkaritin (LPS) lipid A kısmına bağlanırlar, etkilerini bloke ederler<sup>117</sup>. Polimiksin B ve kolistinin etki spektrumları aynıdır. MDR *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella*, *E. coli* gibi ESBL üreten *Enterobacteriaceae* türleri de dahil olmak üzere çoğu aerobik gram negatif basile karşı etkindirler. *Serratia* ve *Proteus* türlerine, gram pozitif bakterilere ve anaeroblara karşı etkisizdirler. Kritik hastalarda MDR etkenlere bağlı gelişen pnömoni tedavisinde aerosol, menenjit tedavisinde intratekal yolla verilebilir. Kolistin ön ilaç formu olan kolistin metansülfonat şeklinde uygulanmaktadır. Moleküler ağırlığının büyük olması ve fizyolojik pH’deki katyonik özellikleri nedeniyle, kolistin fizyolojik membranlardan zayıf bir şekilde geçer ve esas olarak hücre dışı boşlukta dağılım gösterir. Kolistin metansülfonat böbrekler tarafından elimine edildiği için doz rejimi hastanın böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Kolistin esas olarak a-1-asit glikoproteine bağlanmaktadır, diğer serum proteinlerine bağlanma oranı tam olarak bilinmemektedir. Kritik hastalarda, kolistinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %59-74 arasındadır<sup>118</sup>. Polimiksinlerin en yaygın toksisitesi doz bağımlı geri dönüşümlü nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksisite polimiksin B’de

kısmen daha az sıklıkla görülmektedir<sup>119</sup>. Nörotoksisite, perioral parestezi, ataksi, görme bozuklukları, konfüzyon, vazomotor instabilite ve nöromuskuler bozukluklar şeklinde görülmektedir.

## Linezolid

Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanıp 70S başlangıç kompleksinin oluşumunu önler, protein sentezini ilk aşamalarda bloke eder ve bakteri toksinlerinin üretimini baskılar. Serum albüminine düşük oranda bağlanmaktadır (%31) ve dağılım hacmi, toplam vücut sıvı hacmine yakındır. Linezolid esas olarak renal yoldan atılır, başlıca iki metaboliti ise renal yol haricinde atılmaktadır. Linezolid, monoamin oksidaz A ve B için hafif ve geri dönüşümlü bir inhibitördür. Linezolidin adrenerjik ajanlar ile uygulanması, kan basıncında anlamlı artışlara neden olmuştur. EAA/MİK oranının ve/veya %T>-MİK oranının etkinlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>120</sup>. Linezolid özellikle metisilin ve glikopeptid rezistans *stafilokoklar* ve *enterokoklara* karşı uygulanan, aerobik gram pozitif kokları kapsayan etkinliğe sahiptir. Deri ve yumuşak doku hastalıkları, osteomyelit, septik artrit, menenjit ve beyin apselerine başlangıç veya alternatif tedavi olarak önerilir. Doğrulanmış *MRSA* pnömonisi olan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, linezolid ile tedavi edilen hastaların klinik yanıt oranları, vankomisin alan hastalardan daha yüksek bulunmuştur<sup>121</sup>. *MRSA*'yı da kapsadığından nozokomiyal pnömoni olan hastaların ampirik tedavisinde uygun bir seçimdir. Bazı gram pozitif mikroorganizmalar linezolide karşı direnç geliştirmiştir. Linezolid zayıf bir monoaminoksidaz inhibitördür. Bu nedenle serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılması kontrendikedir, mümkünse iki hafta öncesinde serotonerjik ajan kesilmelidir. Klinik belirtiler, hafif tremordan hayatı tehdit eden hipertermi ve şoka kadar geniş bir semptom yelpazesini içerir. Serotonerjik ajanlara devam edilmesi gereken hastalar, sadece başka bir antimikrobiyal tedavi mevcut değilse linezolid almalıdır ve bu hastalar yakından izlenmelidir.

## Daptomisin

Hücre zarına bağlanarak membran hasarı oluşturur ve DNA, RNA ve protein sentezini bozar, bakterisidal etkinliğe sahiptir<sup>122</sup>. *MRSA* ve vankomisin dirençli *Enterococcus (VRE)* dahil gram pozitif etkinliğe sahiptir, diğer antimikrobiyaller ile tedavi edilemeyen özellikle *VRE* suşlarında tercih edilir<sup>123</sup>. Dirençli gram pozitif mikroorganizma ile kolonizasyonları olduğu bilinen deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarda ampirik tedavide kullanılır. Konsantrasyona bağlı aktiviteye sahiptir ve EAA/MİK oranı aktivite ile en iyi korelasyon gösteren FK/FD indekstir. Daptomisin uzun bir yarılanma ömrü (8 saat) ve 6,8 saate kadar sürebilen post-antibiyotik etkisi vardır. Daptomisin plazma proteinlerine yüksek oranda (%90) bağlanmaktadır ve esas olarak böbrekler tarafından atılmaktadır. Daptomisin, sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemindeki enzimler için inhibitör, indükleyici veya substrat değildir. Daptomisin ile ilişkili en ciddi toksisite, kas ağrısı veya zayıflığı olarak ortaya çıkan ve kreatin fosfokinaz yükselmesi ile ilişkili olan miyopatidir<sup>124</sup>.

## Tigesiklin

Tetrasiklin grubu ile yakından ilişkili, dirençli organizmalara karşı üretilmiş glisiklin grubundan bir antibiyotiktir. Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine geri dönüşümlü bağlanarak etki gösteren bakteriyostatik bir ajandır. Geniş etki spektrumuna sahiptir. Başta metisilin dirençli *stafilokok* ve *VRE* olmak üzere gram pozitif bakteriler, tetrasikline dirençli-ESBL üreten gram negatif bakteriler, karbapenemaz dirençli *Stenotrophomonas*, *C. difficile* ve bazı anaeroblara karşı etkinlik gösterir<sup>125</sup>. *Pseudomonas* türlerine karşı etkili değildir<sup>126</sup>. *Proteus* ile *Providencia* türlerine karşı etkinliği zayıftır. Bakteriostatik bir ajan olmasının yanı sıra yeterli serum konsantrasyonlarını sağlayamadığı için kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaz. Tigesiklin kullanımıyla ilişkili en sık bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal sistem yan etkileri görülür, ek olarak ağızda hoşça gitmeyen tat, süperenfeksiyona bağlı psödomembranöz enterokolit görülebilir.

## Klindamisin

*Streptomyces lincolnensis*'ten türetilen bir antimikrobiyal olan linkomisinin modifikasyonu ile oral absorpsiyonu artırılmış bir antimikrobiyaldır<sup>127</sup>. Protein sentezini 50S ribozomal alt birimlerine bağlanıp inhibe eder, bakteriyostatiktir. *Streptokoklar*, *S. aureus* ve toplum kaynaklı *MRSA*'nın bazı suşları da dahil olmak üzere gram pozitif mikroorganizmalara etkinliği mevcuttur ancak esas olarak anaerobik etkinliği nedeniyle kullanılmaktadır. *Bacteriodes* gibi bazı gram negatif anaerob mikroorganizmalar klindamisine karşı direnç geliştirmiştir, bu nedenle ampirik tedavide geniş spektrumlu bir beta-laktam ile dikkatli şekilde kullanılmalıdır. En sık görülen yan etkiler olarak, döküntü, ateş ve nadiren eritema multiforme ve anafilaksi vakaları ile karşılaşılabilir. Klindamisin kullanımı *C. difficile*'e bağlı psödomembranöz kolit riskini ciddi şekilde artırır<sup>128</sup>.

## Metranidazol

DNA ve protein hasarı yaparak etki eder ve hücre ölümüne yol açar<sup>129</sup>. *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium* dahil birçok anaerobik gram negatif basile, *Clostridium* türlerine, *Entamoeba* ve *Giardia* da dahil olmak üzere bazı protozoalara karşı etkinlik gösterir. Santral sinir sistemine geçişi yüksektir, bu nedenle kafa içi apselerde tedavi yöntemi olarak kullanılır. Nadir de olsa alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal semptomlar, ağızda metalik tat ve periferik nöropati, disülfram benzeri reaksiyonlar görülebilir.

## Sülfametoksazol

Bilinen en eski antimikrobiyallerdendir. Toksikite ve artan direnç nedeni ile klinik kullanımı oldukça kısıtlanmıştır. Paraamino-benzen sulfanilamid (PABA) analogudur. PABA, bakteriyel folat sentezi için gereklidir. Trimetoprim, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, DNA sentezini bozar<sup>130</sup>. Trimetoprim ve sülfametoksazol kombinasyonu (TMP-SMX), folik asitin farklı sentez aşamalarını bloke ederek etki

gösterir, birlikte sinerjizm oluşturur. Yoğun bakım ünitesinde TMP-SMX duyarlı bir organizma ile ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisinde ya da *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonlarına yönelik olarak ampirik olarak kullanılır<sup>131</sup>. Gram negatif basillerden *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek ajandır, ancak giderek artan direnç gelişimi mevcuttur. Deri döküntüleri, kemik iliği baskılanması, interstisyel nefrit, hiperkalemi ve aseptik menenjit önemli yan etkileridir.

## Antifungal ilaçlar

Antifungal ilaçlar genel olarak lipofilik yapıdadır, plazma proteinlerine bağlanma oranları yüksektir. Farmakokinetik parametre olarak konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alanın MİK değerine olan oranına bağlı olarak (EAA/MİK) etkinlik gösterirler. Flukonazol hariç birçoğu aktif bileşen olarak renal yoldan atılmadığı için doz ayarlaması gerekmemektedir. Azol antifungaller hepatik metabolizasyona uğramadığı ve ilaç metabolizmasından sorumlu enzimleri etkilediği için, ilaç etkileşimlerine neden olma riski yüksektir. Antifungal ilaçların farmakokinetik özellikleri **Tablo 13.7**'de özetlenmiştir.

**Tablo 13.6** Antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri

Antibiyotik ilaç	FK/FD indeks	Dağılım hacmi (L/kg)	Yarı ömür (saat)	Proteine bağlanma	Atılım
Piperasilin-tazobaktam	%T>MİK	0,24	1	%16	%68 renal, %7 safra ile atılır.
Sefazolin	%T>MİK	0,19	2	%73-87	%80-100 renal yol ile atılır.
Seftazidim	%T>MİK	0,24	1-2	<%10	%80-90 renal yolla atılır.
Sefepim	%T>MİK	0,25-0,30	2	%20	%85 renal yolla atılır.
Meropenem	%T>MİK	0,23-0,35	1	%2	%70 renal, %2 feçes ile atılır.
Ertapenem	%T>MİK	0,12	4	%95	%80 renal, %10 feçes ile atılır.
Siprofloksasin	EAA/MİK	2,4	4	%20-40	%30-50 renal, %15-43 feçes ile atılır.
Levofloksasin	EAA/MİK	1,25	7	%24-38	%87 renal, <%4 feçes ile atılır.
Moksifloksasin	EAA/MİK	2,2	10-14	%30-50	%25 feçes, %20 renal yolla atılır.
Gentamisin	C <sub>maks</sub> /MİK	0,26	2-3	%0-10	%70 renal yolla atılır.
Amikasin	C <sub>maks</sub> /MİK	0,26	2-3	%0-10	%94-98 renal yolla atılır.
Vankomisin	EAA/MİK	0,7	4-6	%55	%80-90 renal yolla atılır.
Teikoplanin	EAA/MİK	0,9-1,6	70-100	%90-95	%80 renal yolla atılır.
Linezolid	EAA/MİK	40-50	5	%31	%35 renal, %9 feçes ile atılır.
Daptomisin	EAA/MİK	0,1	8-9	%92	%89 renal, %6 feçes ile atılır.
Kolistin	EAA/MİK	0,17	6,3-12	%50	%60 renal yolla atılır.

C<sub>maks</sub>: maksimum ilaç konsantrasyonu, EAA: eğri altında kalan alan, FK/FD: farmakokinetik/farmakodinamik, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, %T: Yanılma ömrü

## Azoller

Azoller, lanosterolü hücre zarının önemli bir bileşeni olan ergosterole dönüştüren, bir mikrozomal CYP450 türü olan 14-alfa-demetilaz enzimini inhibe eder. Geniş spektrumlu fungostatik ilaçlardır. Mantar hücresinin büyümesini engeller, hücre membran geçirgenliğini bozarlar. Azol türevi antifungal ilaçlar hem lipofilik hem de hidrofilik özellik gösterir. Flukonazol, diğer azollerden farklı olarak daha çok hidrofilik özellik göstermektedir. Vorikonazol ise, flukonazolün aksine lipofilik özellik göstermektedir<sup>132</sup>. Ciddi enfeksiyonların tedavisinde standart doz ile uygulanan oral vorikonazol ile istenen kan konsantrasyonuna ulaşamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle vücut ağırlığını esas alan doz rejiminin oral veya iv yolla uygulanması önerilmektedir<sup>133</sup>. Vorikonazol gibi posakonazol de lipofilik özelliğindedir<sup>132,134</sup>.

Flukonazol oral uygulamada hızlı bir şekilde ve %90 oranında emilir, oral dozu parenteral dozuna eşittir. Düşük molekül ağırlıklı ve lipofiliktir, plazma proteinlerine düşük derecede bağlanır ve böylece beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvılarına kolayca geçer. Biyoyararlanım oranı besinlerle birlikte alım, gastrik asidite gibi faktörlerden etkilenmemektedir<sup>135</sup>. Flukonazole bağlı istenmeyen etkiler nadir olmakla birlikte en sık görülenler; bulantı, baş ağrısı, kusma, aspartat aminotransferaz yüksekliğidir<sup>136</sup>. Özellikle benzer etkiye sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanımda QT aralığında uzama riskinde artışa neden olabilir<sup>137</sup>. Temel olarak böbrekler yoluyla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun ayarlanması gerekmektedir<sup>138</sup>. Diğer azollerin aksine karaciğerde metabolizasyon oranı düşüktür ve hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez<sup>139</sup>. Komplike olmamış, direnç gelişmemiş, hemodinamik olarak stabil ve nötropenik olmayan, azol direncinin düşük olduğu bölgelerde kandida tedavisinde ilk seçenektir. Bununla birlikte *Candida krusei*'ye ve *Candida glabrata*'ların %30 kadarına etkinliği yoktur. Hemodinamisi stabil olmayan, invaziv kandida enfeksiyonlu hastaların ampirik tedavisinde kullanılmamalıdır. Flukanazolün santral sinir sistemi penetrasyonu iyidir ve duyarlı kandida türleri ile gelişen endoftalmi ve menenjit tedavisinde kullanılır. *Koksidiyomikoz*'un primer tedavisi ve yaygın kriptokok enfeksiyonlarının idame tedavisinde etkilidir ancak küflere etkisizdir. *Histoplasma*'ya veya *Blastomiçes*'e karşı kullanımı güvenli değildir. *Mukormikoz*'da etkinliği yoktur. İntravenöz preparatlarında taşıyıcı molekül siklodeskrin özellikle böbrek yetmezliğinde vücutta birikebilir. *C. krusei* flukonazole doğal dirençlidir. *C. glabrata* tedavisinde ise yüksek dozlar gerekmektedir.

Oral vorikonazol emilimi aç karnına alındığında en yüksek orandadır, bu nedenle yemeklerden 1 saat önce veya 1 saat sonra alınması önerilmektedir<sup>140</sup>. Önemli yan etkiler arasında görme bozuklukları ve kutanöz fototoksikite yer almaktadır<sup>141</sup>. Diğer azoller gibi, QT aralığında uzamaya neden olan ilaçlarla birlikte kullanımda riskin artmasına neden olur<sup>137</sup>. Hepatik yetmezliği olan hastalarda dozun %50 oranında azaltılması önerilir<sup>142</sup>. Vorikonazolü metabolize eden enzim olan CYP450 2C19 enziminde sıklıkla polimorfizmler görülmektedir. Bu polimorfizmler kan düzeyinde değişiklikler, tedavi başarısızlığı veya toksisiteye neden olabilir. Klinik çalışmalar

vorikonazol vadi konsantrasyonunun 1-2 mg/mL olmasının tedavi başarısıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, 6 mg/mL üzerindeki konsantrasyonlar hepatit, deliryum gibi istenmeyen etkilerle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, kritik hastalarda vorikonazol tedavisinde vadi konsantrasyonunun 2-6 mg/mL arasında tutulması ve düzenli terapötik ilaç izlemi yapılması önerilmektedir<sup>143</sup>. Vorikonazol atılımında böbreklerin rolü düşük olsa da parenteral müstahzarda bulunan bir madde olan siklodekstrin birikerek toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle kreatin klirensi <50 mL/dk olan hastalarda parenteral formülasyonun kullanımı önerilmemektedir<sup>144</sup>.

Posakonazol tablet formülasyonu ise gastrik asiditeden veya gıda almından etkilenmez, bu etkilerden bağımsız olarak kullanılabilir<sup>145</sup>. Posakonazol genel olarak iyi tolere edilir, tedavi sırasında sık gözlenen yan etkiler döküntü, baş ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Hepatik toksisite, diğer azollerden daha düşük oranda gözlenir ancak tedaviyi kısıtlayıcı olabilmektedir<sup>146</sup>. Posakonazol de QT aralığında uzamaya neden olabilir; tedavinin bu etki göz önünde tutularak düzenlenmesi önerilir<sup>137</sup>. Posakonazol tedavisinde terapötik ilaç izlemi tedavi başarısı için önemlidir. Kan düzeyinin kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık 7-10 gündür. Vadi konsantrasyonunun tedavi için >1 mg/mL, profilaksi için ise >0,7 mg/mL olması önerilmektedir<sup>55</sup>. Posakonazolün proteine bağlanma oranı yüksektir ve metabolizasyonunda karaciğer enzimleri majör bir rol almadığı için etkileşim riski diğer azollerden daha düşüktür<sup>147,148</sup>. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez, ancak parenteral formülasyonların kullanımında vorikonazole benzer şekilde siklodekstrin birikimi olduğu için, kreatin klirensi <50 mL/dk olan hastalarda kullanımı önerilmez<sup>149</sup>.

## Amfoterisin B

Deoksikolat ve üç lipid formülasyonu bulunur. Aktif bileşen amfoterisin B *Streptomyces nodusus*'tan elde edilen bir heptandır. Hücre membranında bulunan sterollere geri dönüşümsüz bağlanır, membran permeabilitesini bozar. Amfoterisin B geniş bir antifungal etki spektrumuna sahiptir. Birçok *kandida*, *Aspergillus*, *Mucor* türlerine, endemik *mikozların* çoğuna etkilidir. Kullanımla ilişkili çeşitli toksisiteler nedeni ile daha güvenli tedavi seçeneklerinin yaygınlaşması, amfoterisin B kullanımını sıklıkla ciddi, yaşamı tehdit eden invaziv mantar enfeksiyonlarında olacak şekilde kısıtlamıştır. Amfoterisin B, hidrofilik ve hidrofobik yan zincirler taşımaktadır, bu nedenle amfibilik özellik göstermektedir<sup>150</sup>. Amfoterisin B'nin konvansiyonel ve lipid formülasyonları mevcuttur, daha güvenilir olması nedeniyle tedavide lipozomal formülasyonun kullanılması önerilmektedir<sup>113,151</sup>. Amfoterisin B hidrofobik ve gastrointestinal kanaldan emiliminin düşük olması nedeniyle sadece parenteral olarak uygulanmaktadır<sup>152</sup>. Dirençli organizmalar arasında *kromblastomikoza* neden olan organizmalar, *Aspergillus terreus*, *Candida lusitanae*,

*Scedosporium* ve bazı *Fusarium* türleri vardır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. İnfüzyon sırasında ciddi alerjik ateşli reaksiyonlar görülebilir; antihistaminik, antipiretik ve antiemetik ilaçlar profilaktik olarak kullanılabilir. Doza bağlı nefrotoksisite görülebilir ve nefrotoksisite kullanımını sınırlayan en sık nedendir. Mümkünse infüzyon öncesi ve sonrasında kristaloid sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Uzun süre kullanım sonucu sıklıkla anemi gelişir. Hepatotoksisite nadir görülse de ciddi olabilir. En yaygın gözlenen istenmeyen etkiler nefrotoksisite, infüzyon yeri reaksiyonları, elektrolit bozuklukları ve hepatotoksisitedir. Renal toksisite genellikle hipokalemi, hipomagnezemi gibi belirtilerle ortaya çıkar ve kümülatif dozun artışı ile birlikte artar, toksisiteyi azaltmak için intravenöz hidrasyon önerilmektedir<sup>153</sup>. Konvansiyonel formülasyon için infüzyon süresi >4 saat, liposomal formülasyon için ise >2 saat olmalıdır. Hastanın tolere etme durumuna göre, infüzyon süresi 1 saate kadar kısaltılabilir<sup>55</sup>.

## Ekinokandinler

Klinik kullanımda olan üyeleri kaspofungin, mikafungin ve anidulafungindir. Ekinokandinler beta 1,3 glukan sentez inhibisyonu ile hücre duvar sentezini bozarlar, anormal hücre formasyonu oluşur ve en sonunda hücre ölümü gerçekleşir. Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan, hidrofilik karakterde antifungal ilaçlardır<sup>134</sup>. Tedavide hedef alınan yapılar diğer antifungallere göre daha spesifik olduğu için güvenilirlik profilleri daha iyidir, toksisite gelişimi ve diğer ilaçlarla etkileşim riski daha düşüktür<sup>154</sup>. Genel olarak iyi tolere edilirler, en sık gözlenen istenmeyen etkiler arasında gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, aminotransferaz düzeylerinde artış ve infüzyon reaksiyonları yer almaktadır<sup>155,156</sup>. Kritik hastalar, nütropenik hastalar ve önceden azol maruziyeti olan hastalarda *invaziv kandida* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek ajanlardır. *İnvaziv aspergilloz* tedavisinde amfoterisin B veya vorikonazol ile kombinasyon halinde kullanılabilirler. Febril nütropenide ampirik antifungal tedavi için de kullanılırlar. Ekinokandinlerin diğer antifungallere göre avantajları azalmış renal ve hepatik toksisite ve flukonazol dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei* dahil olmak üzere kandida türlerine karşı fungusidal etkinlik göstermeleridir. *Mukormikoz* ve *kriptokok* türlerine karşı etkinlikleri yoktur. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte baş ağrısı, titreme, karaciğer enzimlerinde yükselme ve infüzyon bölgesinde gelişen flebit en sık yan etkileridir. Alerjik reaksiyonlar görülebilir. Öncelikli olarak enzimatik olmayan degradasyonla inaktif formlarına dönüştürülürler, kaspofungin ve mikafungin, ek olarak hepatik metabolizasyona da maruz kalmaktadır. Kaspofungin CYP450 enzim sistemi için zayıf bir substrat olduğu için güçlü indükleyici ilaçlar olan fenitoin, karbamazepin, rifampisin ve deksametazon gibi ilaçlarla birlikte kullanımda kaspofungin dozunun artırılması;

hepatik yetmezliği olan hastalarda ise dozun azaltılması önerilmektedir. Anidulafungin hepatik olarak metabolize edilmediği için ilaç etkileşimlerine dahil olma riski diğer ekinokandinlerden daha düşüktür. Ekinokandinlerin metabolize edilen ürünlerinin atılımı genel olarak feçes ile olmaktadır<sup>157</sup>.

**Tablo 13.7** Antifungal ilaçların farmakokinetik özellikleri<sup>158</sup>

Antifungal ilaç	Proteine bağlanma (%)	Metabolizasyon	Atılım	Yarı ömür (saat)	FK/FD indeksi
Amfoterisin B	>95	Çok düşük oranda	Feçes	50	$C_{maks}/MIK$
Lipozomal amfoterisin B	>95	Çok düşük oranda	Renal ve feçes	100-153	$C_{maks}/MIK$
Flukonazol	10	Düşük oranda hepatik	Renal	31	EAA/MIK
Vorikonazol	58,0	Hepatik	Renal	6	EAA/MIK
Posakonazol	99	Hepatik	Feçes	25	EAA/MIK
Anidulafungin	84	-	Feçes	26	EAA/MIK
Kasprofungin	97	Hepatik	Feçes	30	EAA/MIK
Mikafungin	99	Hepatik	Feçes	15	EAA/MIK

$C_{maks}$ : maksimum ilaç konsantrasyonu, EAA: eğri altında kalan alan, FK/FD: farmakokinetik/farmakodinamik, MIK: minimum inhibitör konsantrasyon

## Antiviral ilaçlar

Asiklovir ve gansiklovir hidrofilik ilaçlardır, plazma proteinlerine bağlanma oranları düşüktür ve esas olarak böbreklerden elimine edilirler<sup>159</sup>. Valasiklovir ise, asiklovirin bir ön ilacıdır, oral alım sonrası gastrointestinal sistemde ve karaciğerde hızla asiklovire dönüştürülür. Asiklovir plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır ve renal yolla atılır, bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda asiklovir dozu azaltılmalıdır. Kreatinin klirensi <50 mL/dk olan hastalarda, doz aralığı uzatılmalıdır<sup>113,160-164</sup>. Asiklovir genellikle iyi tolere edilir, en önemli yan etkisi nefrotoksitesidir. Özellikle yüksek dozda ve hızlı infüzyon ile kullanımda görülmektedir, hastaların %5-10'unda ortaya çıkabilir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Yeterli hidrasyonun sağlanması, infüzyon hızının azaltılması ve böbrek fonksiyonlarına göre dozun doğru ayarlanması bu riskin en aza indirilmesi için uygundur. Diğer yan etkiler gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, mielosupresyon ve döküntüdür<sup>165</sup>.

Gansiklovirin oral biyoyararlanımı düşüktür, plazma yarı ömrü 2-4 saattir. Valgansiklovir, gansiklovirin oral bir ön ilacıdır. Yaklaşık %90'dan fazlası metabolize edilmeden böbrekler aracılığıyla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Geri dönüşümlü kemik iliği baskılanması ve buna bağlı gelişen nötropeni ve trombositopeni gansiklovirin en yaygın yan etkisidir<sup>113,162,166,167</sup>. Antiviral ilaçların farmakokinetik özellikleri **Tablo 13.8**'de yer almaktadır.

Oseltamivir, oral yoldan alındıktan sonra %75-80 oranında emilir, plazma yarı ömrü 6-10 saattir. Oseltamivirin %99'undan fazlası renal yoldan atılır ve renal fonksi-



**Tablo 13.8** Antiviral ilaçların farmakokinetik özellikleri

Antibiyotik ilaç	FK/FD indeks	Dağılım hacmi	Yarı ömür (saat)	Proteine bağlanma	Atılım
Asiklovir	Veri yok	0,7 L/kg	2,5-3,5	%9-33	Cl (mL/saat/kg): veri yok %62-90 renal yolla atılır.
Gansiklovir	Veri yok	0,7 L/kg	3,5	%1-2	Cl (mL/saat/kg): 12 Renal yolla atılır.
Oseltamivir	Veri yok	23-26 L	1-3	%3	Renal yolla atılır.
Favipravir	Veri yok	Veri yok	5,6	%54	Hidroksil metabolitine metabolize edilerek renal yolla atılır.
Molnupravir	Veri yok	142 L	3,3	0	Üridin ve sitidin'e metabolize olur.

Cl: klirens, FK/FD: farmakokinetik/farmakodinamik

yon bozukluğu olan hastalarda (CrCl<30 mL/dk) dozun azaltılması önerilir<sup>165</sup>. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, uykusuzluk ve baş dönmesidir. Proteine düşük oranda bağlanır, hepatik metabolizasyona uğramaz, bu nedenle ilaç etkileşim riski düşüktür<sup>168</sup>.

Favipravir, COVID-19 enfeksiyonunun tedavi edilmesi amacıyla kullanılmaktadır<sup>169</sup>. Oral alım sonrası yaklaşık %95 oranında biyoyararlanıma sahiptir, plazma proteinlerine %54 oranında bağlanır. Favipravir metabolizasyonunda sitokrom P450 enzim sisteminin rolü yoktur, ancak kendisi CYP2C8 enzimini inhibe ettiği için düşük de olsa ilaç etkileşim riski taşımaktadır. Favipravir plazma yarı ömrü 2-5,5 saattir, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre doz ayarlama gerekliliği konusunda herhangi bir öneri bulunmamaktadır<sup>170,171</sup>. En sık bildirilen yan etkiler hiperürisemi, diyare, bulantı, kusma, nötropeni ve ALT, AST değerlerinde yükselmedir<sup>172</sup>.

Molnupravir, COVID-19 enfeksiyonunun tedavisi için kullanılan bir diğer antiviral ilaçtır. Bir ön ilaçtır, emilim sonrası n-hidroksisitidin'e metabolize olur, hücre içerisinde ise n-hidroksisitidin-trifosfat'a dönüşerek aktivitesini gösterir. Kapsülleri yemekle veya yemekten bağımsız olarak alınabilir. Önemli bir ilaç etkileşimi riski taşımamaktadır. Renal ve hepatik fonksiyon değişikliklerinde doz ayarlama için bir öneri bulunmamaktadır. En sık gözlenen yan etkiler diyare, bulantı, halsizlik, baş ağrısıdır. Plazma proteinlerine neredeyse hiç bağlanmamaktadır. Serum yarı ömrü ortalama 3,3 saattir<sup>173</sup>.

## Terapötik ilaç izlemi

Kritik hastalarda ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler FK/FD farklılıklara yol açmaktadır. Tedavi sürecinde antimikrobiyal ilaçlara maruziyetin optimizasyonunun sağlanması için Tİİ uygulanabilmektedir. İzlem amacıyla ilaç konsantrasyonu kararlı duruma ulaştığında hastalardan kan örnekleri alınmalıdır. Elde edilen sonuçlar, hastanın tedaviye yanıtı ile değerlendirilerek tedavi dozunda değişiklikler yapılabilir.

Beta-laktamlar, aminoglikozitler, glikopeptitler, linezolid, posakonazol ve vori-konazol tedavisinde Tİİ önerilmektedir. Diğer antibakteriyel, antiviral ve antifungal ajanlar için ise çoğunlukla öncelikli bir öneri bulunmamaktadır.

Tedavi sırasında yüksek maruziyetlere bağlı toksisitelerden kaçınmak için gen-tamisin ve amikasin için vadi konsantrasyonlarının sırasıyla 1 mg/L ve 5 mg/L'nin altında olması önerilmektedir. Böbrek fonksiyonları stabil hastalarda uygun kon-santrasyonlar elde edildikten sonra haftada iki kez veya daha az olacak şekilde ru-tin ölçümlere devam edilebilir<sup>174</sup>. Vankomisin tedavisinde ise hem vadi hem de tepe konsantrasyonların elde edilmesi ve bu değerlerle konsantrasyon-zaman eğrisi al-tında kalan alanın (EAA) hesaplanması önerilmektedir, EAA<sub>0-24</sub> değerinin 400-600 mg/saat/L aralığında olması toksisite potansiyelinde azalma ve tedavi başarı şansı-nda artışla ilişkilidir. Vankomisin tedavisinde Tİİ, özellikle böbrek fonksiyon bozuklu-ğu gibi risk faktörleri mevcut olan kritik hastalarda klinik sonuçların iyileştirilmesi, vankomisine bağlı nefrotoksitenin önlenmesi amacıyla önerilmektedir. Teikopla-nin tedavisinde ise komplike olmayan enfeksiyonlarda C<sub>min</sub> düzeyinin 10-20 mg/L arasında tutulması önerilmektedir. Daha şiddetli enfeksiyonlarda ise C<sub>min</sub> ≥20-30 mg/L düzeyleri klinik yanıtı olumlu etkilemektedir, bununla birlikte C<sub>min</sub> >60 mg/L olduğunda nefrotoksisite riskinin arttığı bildirilmektedir<sup>175,176</sup>.

## Sonuç

Sepsis ve septik şok hastalarında gözlenen değişimler, ilaç doz ayarlanmasını ve etkinliğini karmaşık hale getirmektedir. Antimikrobiyal tedavinin hem etkinliğinin hem de güvenliğinin en üst düzeye çıkarılması için FK ve FD parametreleri referans alan ve her bir hasta için bireysel olarak belirlenmiş dozaj rejimleri kullanılmalı ve eğer mümkünse kan düzeyi izlemi yapılmalıdır. Bu şekilde mortalitenin azaltılma-sına ek olarak klinik veya mikrobiyolojik kür ve direnç yayılımında azalmanın sağ-lanması mümkündür. Kritik hastalarda antimikrobiyal tedavi; kişiye, kişinin yaşına, bulunduğu yere, eşlik eden hastalıklarına, klinik durumuna, kullandığı ilaçlara, enfeksiyon etkenelerine, enfeksiyon bölgesine özgül, sağlık kuruluşunun lokal enfek-siyon etkenleri ve duyarlılıklarına uygun şekilde hazırlanmış, kuruma ait rehberler ışığında, yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., Levy M. M., Antonelli M., Ferrer R. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, Crit Care Med 2017; 45: 486-552.
2. Funk D. J., Parrillo J. E., Kumar A. Sepsis and septic shock: a history, Crit Care Clin 2009; 25: 83-101, viii.
3. Vincent J.-L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C. D. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units, JAMA 2009; 302: 2323-2329.
4. Dulhunty J. M., Paterson D., Webb S. A. R., Lipman J. Antimicrobial Utilisation in 37 Australian and New Zealand Intensive Care Units, Anaesthesia and Intensive Care 2011; 39: 231-237.
5. Jean-Louis Vincent M. F., Frederick Moore. Textbook of critical care 7th edition vincent, 27th November 2016.

6. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day, *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 572-575.
7. Pea F., Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter?, *Critical Care* 2009; 13: 214.
8. Roberts J. A., Paul S. K., Akova M., Bassetti M., De Waele J. J., Dimopoulos G. et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current  $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?, *Clinical Infectious Diseases* 2014; 58: 1072-1083.
9. Roberts J. A., Paul S. K., Akova M., Bassetti M., De Waele J. J., Dimopoulos G. et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?, *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1072-1083.
10. Sumi C. D., Heffernan A. J., Lipman J., Roberts J. A., Sime F. B. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review, *Clinical Pharmacokinetics* 2019; 58: 1407-1443.
11. Roberts J. A., Norris R., Paterson D. L., Martin J. H. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials, *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 27-36.
12. Allison M. G., Heil E. L., Hayes B. D. Appropriate Antibiotic Therapy, *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35: 25-42.
13. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M., Bion J., Parker M. M., Jaeschke R. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
14. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R., Atkins D., Brozek J., Vist G. et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes, *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400.
15. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., Levy M. M., Antonelli M., Ferrer R. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377.
16. Green R. S., Gorman S. K. Emergency department antimicrobial considerations in severe sepsis, *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 835-849.
17. Buckman S. A., Turnbull I. R., Mazuski J. E. Empiric Antibiotics for Sepsis, *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 147-154.
18. Micek S. T., Welch E. C., Khan J., Pervez M., Doherty J. A., Reichley R. M. et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis, *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1742-1748.
19. Yapar N., Pullukcu H., Avkan-Oguz V., Sayin-Kutlu S., Ertugrul B., Sacar S. et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study, *Med Mycol* 2011; 49: 26-31.
20. Chow J. K., Golan Y., Ruthazer R., Karchmer A. W., Carmeli Y., Lichtenberg D. et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit, *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1206-1213.
21. Havey T. C., Fowler R. A., Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis, *Crit Care* 2011; 15: R267.
22. Garnacho-Montero J., Escoreca-Ortega A., Fernandez-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done?, *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 193-198.
23. Kollef M. H. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation, *Crit Care Med* 2006; 34: 903-905.
24. Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A., Rodríguez A., Gualis B., Boque C. et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia, *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-2190.
25. Masterton R. G. Antibiotic de-escalation, *Crit Care Clin* 2011; 27: 149-162.
26. Weiss C. H., Persell S. D., Wunderink R. G., Baker D. W. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis, *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 198.
27. Tong S. Y. C., Walls G. Shortening the Duration of Therapy for *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Opening the Overton Window, *Clinical Infectious Diseases* 2021.
28. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update, *Intensive Care Med* 2018; 44: 925-928.
29. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 322-327.

30. Dyar O. J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. What is antimicrobial stewardship?, *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 793-798.
31. Craig W. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10; quiz 11-12.
32. Tsai D., Lipman J., Roberts J. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill, *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 412-420.
33. Roberts J. A., Abdul-Aziz M. H., Lipman J., Mouton R. P., Vinks A. A., Felton T. W. et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions, *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 498-509.
34. Mouton R. P., Dudley M. N., Cars O., Derendorf H., Drusano G. L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update, *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 601-607.
35. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock, *Crit Care Clin* 2009; 25: 733-751, viii.
36. Kumar A., Singh N. P. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury, *Indian J Crit Care Med* 2015; 19: 99-108.
37. Varghese J. M., Roberts J. A., Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock, *Crit Care Clin* 2011; 27: 19-34.
38. Blot S. I., Pea F., Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents, *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 3-11.
39. Roberts J. A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient, *Crit Care Med* 2009; 37: 840-851; quiz 859.
40. Macedo R. S., Onita J. H., Wille M. P., Furtado G. H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs in intensive care unit patients, *Shock* 2013; 39 Suppl 1: 24-28.
41. Kollef M. H., Sherman G., Ward S., Fraser V. J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999; 115: 462-474.
42. Fraser A., Paul M., Almanasreh N., Tacconelli E., Frank U., Cauda R. et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay, *Am J Med* 2006; 119: 970-976.
43. Boucher B. A., Wood G. C., Swanson J. M. Pharmacokinetic changes in critical illness, *Crit Care Clin* 2006; 22: 255-271, vi.
44. Smith B. S., Yogaratnam D., Levasseur-Franklin K. E., Forni A., Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient, *Chest* 2012; 141: 1327-1336.
45. Cheifetz I. M. Cardiorespiratory interactions: the relationship between mechanical ventilation and hemodynamics, *Respir Care* 2014; 59: 1937-1945.
46. De Paepe P., Belpaire F. M., Buylaert W. A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock, *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1135-1151.
47. Richard C., Berdeaux A., Delion F., Riou B., Rimailho A., Giudicelli J. F. et al. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics, *Chest* 1986; 90: 837-841.
48. Koyner J. L., Murray P. T. Mechanical ventilation and the kidney, *Blood Purif* 2010; 29: 52-68.
49. Halilovic J., Heintz B. H. Antibiotic dosing in cirrhosis, *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 1621-1634.
50. Udy A. A., Roberts J. A., Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill, *Intensive Care Med* 2013; 39: 2070-2082.
51. Shah S., Barton G., Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient, *J Intensive Care Soc* 2015; 16: 147-153.
52. Sharma S., Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock, *Clin Chest Med* 2008; 29: 677-687, ix.
53. Sürmelioglu N., Köseleci E., Kelleci B., et al. Drug Use in Continuous Renal Replacement Therapy and the Comparison of Electronic Drug Information Resources for Dose Adjustments. *Yoğun Bakım Derg* 2018; 9<sup>1</sup>: 7-11.
54. Pannu N., Mehta R. L. Effect of mechanical ventilation on the kidney, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 189-203.
55. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2021;50.
56. Bahap M, Bakır-Ekinçi P, Bayraktar Ekinçioğlu A, Demirkan K. Obez Hastalarda Antimikrobiyal İlaç Dozları. *Sted/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2020;29(2):381-442.

57. Shah S., Barton G., Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient, *Journal of the Intensive Care Society* 2015; 16: 147-153.
58. Erstad B. L., Barletta J. F. Drug dosing in the critically ill obese patient: a focus on medications for hemodynamic support and prophylaxis, *Critical Care* 2021; 25: 77.
59. Cotta M. O., Roberts J. A., Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients, *Med Intensiva* 2015; 39: 563-572.
60. Richards G. A., Joubert I. A. Optimising the administration of antibiotics in critically ill patients : continuing medical education - article, *South African Medical Journal* 2015; 105: 419.
61. Van Herendael B., Jeurissen A., Tulkens P. M., Vlieghe E., Verbrugge W., Jorens P. G. et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin?, *Ann Intensive Care* 2012; 2: 22-22.
62. Ehrlich P. Address in Pathology, ON CHEMOTHERAPY: Delivered before the Seventeenth International Congress of Medicine, *Br Med J* 1913; 2: 353-359.
63. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*, *Br J Exp Pathol* 1929; 10: 226-236.
64. Gilbert B. Forbes M., and Grace M. Forbes, Rochester, NY. An Historical Note on Chemotherapy of Bacterial Infections, *Amer J Dis Child* 1970: 119.
65. Nett J. E., Andes D. R. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications, *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 51-83.
66. King D. H. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir, *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 176-179.
67. Wurtz R., Itokazu G., Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients, *Clin Infect Dis* 1997; 25: 112-118.
68. Kohanski M. A., Dwyer D. J., Hayete B., Lawrence C. A., Collins J. J. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics, *Cell* 2007; 130: 797-810.
69. Rolinson G. N., Sutherland R. Semisynthetic Penicillins. In: Garattini S., Goldin A., Hawking F. & Kopin I. J., editors. *Advances in Pharmacology*: Academic Press; 1973, p. 151-220.
70. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia, *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 404-415.
71. Galpin J. E., Shinaberger J. H., Stanley T. M., Blumenkrantz M. J., Bayer A. S., Friedman G. S. et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin, *Am J Med* 1978; 65: 756-765.
72. Bush K., Bradford P. A. Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-Producing Pathogens, *Clin Microbiol Rev* 2020: 33.
73. Fair R. J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century, *Perspect Medicin Chem* 2014; 6: 25-64.
74. Tamma P. D., Cosgrove S. E., Maragakis L. L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria, *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 450-470.
75. Rizvi M., Ahmad J., Khan F., Shukla I., Malik A., Sami H. Synergy of drug combinations in treating multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Australas Med J* 2015; 8: 1-6.
76. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review, *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1: 11-17.
77. Neu H. C. beta-Lactam antibiotics: structural relationships affecting in vitro activity and pharmacologic properties, *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 3: S237-259.
78. Wise E. M., Park J. T. Penicillin: its basic site of action as an inhibitor of a peptide cross-linking reaction in cell wall mucopeptide synthesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1965; 54: 75-81.
79. Lin X., Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics, *Appl Microbiol Biotechnol* 2022; 106: 8007-8020.
80. Bergeron M. G., Bruschi J. L., Barza M., Weinstein L. Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin, *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4: 396-401.
81. Bratzler D. W., Dellinger E. P., Olsen K. M., Perl T. M., Auwaerter P. G., Bolon M. K. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery, *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.
82. Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Cefuroxime: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use, *Drugs* 1979; 17: 233-266.
83. Ward A., Richards D. M. Cefotetan. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs* 1985; 30: 382-426.

84. Richards D. M., Heel R. C., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S. Ceftriaxone. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use, *Drugs* 1984; 27: 469-527.
85. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D. A., Palmer L. B. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-e111.
86. Gupta K., Hooton T. M., Naber K. G., Wullt B., Colgan R., Miller L. G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-120.
87. Osmon D. R., Berbari E. F., Berendt A. R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J. M. et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2013; 56: e1-e25.
88. Workowski K. A. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, *Clin Infect Dis* 2015; 61 Suppl 8: S759-762.
89. Tunkel A. R., Glaser C. A., Bloch K. C., Sejvar J. J., Marra C. M., Roos K. L. et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-327.
90. Pais G. M., Chang J., Barreto E. F., Stitt G., Downes K. J., Alshaer M. H. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime, *Clin Pharmacokinet* 2022; 61: 929-953.
91. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A., Bartlett J. G., Campbell G. D., Dean N. C. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults, *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2: S27-72.
92. Tunkel A. R., Hasbun R., Bhimraj A., Byers K., Kaplan S. L., Scheld W. M. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis, *Clin Infect Dis* 2017; 64: e34-e65.
93. Horner C., Mushtaq S., Livermore D. M. Activity of ceftaroline versus ceftobiprole against staphylococci and pneumococci in the UK and Ireland: analysis of BSAC surveillance data, *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3239-3243.
94. El-Gamal M. I., Brahim I., Hisham N., Aladdin R., Mohammed H., Bahaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2017; 131: 185-195.
95. Zhanel G. G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D. J. et al. Comparative review of the carbapenems, *Drugs* 2007; 67: 1027-1052.
96. Nicolau D. P. Carbapenems: a potent class of antibiotics, *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 23-37.
97. Miller A. D., Ball A. M., Bookstaver P. B., Dornblaser E. K., Bennett C. L. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations, *Pharmacotherapy* 2011; 31: 408-423.
98. Higgins P. G., Wisplinghoff H., Stefanik D., Seifert H. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1586-1592.
99. Jia Y., Zhao L. The antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives: An update (2018-2021), *Eur J Med Chem* 2021; 224: 113741.
100. Millanao A. R., Mora A. Y., Villagra N. A., Bucarey S. A., Hidalgo A. A. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents, *Molecules* 2021; 26.
101. Andersson M. I., MacGowan A. P. Development of the quinolones, *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl 1: 1-11.
102. Norrby S. R. Side-effects of quinolones: comparisons between quinolones and other antibiotics, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 378-383.
103. Abu-Gharbieh E., Vasina V., Poluzzi E., De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile, *Pharmacological Research* 2004; 50: 211-222.
104. Williams J. D., Sefton A. M. Comparison of macrolide antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl C: 11-26.
105. Ma T. K., Chow K. M., Choy A. S., Kwan B. C., Szeto C. C., Li P. K. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients, *Clin Kidney J* 2014; 7: 507-512.

106. Albert R. K., Schuller J. L. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias, *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1173-1180.
107. Khaliq Y., Zhanel G. G. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature, *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1404-1410.
108. Parekh T. M., Raji M., Lin Y. L., Tan A., Kuo Y. F., Goodwin J. S. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonyleureas, *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1605-1612.
109. Pagkalis S., Mantadakis E., Mavros M. N., Ammari C., Falagas M. E. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides, *Drugs* 2011; 71: 2277-2294.
110. Peterson A. A., Hancock R. E., McGroarty E. J. Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Bacteriol* 1985; 164: 1256-1261.
111. Marcus R., Paul M., Elphick H., Leibovici L. Clinical implications of  $\beta$ -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials, *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 491-503.
112. Drusano G. L. Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination, *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 74: 235-248.
113. David n. Gilbert. RCM J., George M. Eliopoulos., Henry F. Chambers., Michael S. Saag. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy*. 2013;43.
114. Lode H., Boeckh M., Hoffken G., Kuhn M., Gaffal H., Borner K. et al. Comparative pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics, and the influence of teicoplanin on granulocyte function, *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 72: 9-13.
115. Campoli-Richards D. M., Brogden R. N., Faulds D. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential, *Drugs* 1990; 40: 449-486.
116. Myers A. L., Gaedigk A., Dai H., James L. P., Jones B. L., Neville K. A. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults, *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 464-468.
117. Zavascki A. P., Goldani L. Z., Li J., Nation R. L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60: 1206-1215.
118. Grégoire N., Aranzana-Climent V., Magréault S., Marchand S., Couet W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin, *Clinical Pharmacokinetics* 2017; 56: 1441-1460.
119. Vardakas K. Z., Falagas M. E. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis, *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 233-238.
120. Stalker D. J., Jungbluth G. L. Clinical Pharmacokinetics of Linezolid, a Novel Oxazolidinone Antibacterial, *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42: 1129-1140.
121. Chavanet P. The ZEPHYR study: a randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia, *Med Mal Infect* 2013; 43: 451-455.
122. Müller A., Wenzel M., Strahl H., Grein F., Saaki T. N. V., Kohl B. et al. Daptomycin inhibits cell envelope synthesis by interfering with fluid membrane microdomains, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E7077-e7086.
123. Vouillamoz J., Moreillon P., Giddey M., Entenza J. M. Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci, *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006; 58 6: 1208-1214.
124. D'Avolio A., Pensi D., Baietto L., Pacini G., Di Perri G., De Rosa F. G. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Septic and Critically Ill Patients, *Drugs* 2016; 76: 1161-1174.
125. Yaghoubi S., Zekiy A. O., Krutova M., Gholami M., Kouhsari E., Sholeh M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41: 1003-1022.
126. Dean C. R., Visalli M. A., Projan S. J., Sum P. E., Bradford P. A. Efflux-Mediated Resistance to Tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; 47: 972 - 978.
127. Spížek J., Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications, *Biochemical Pharmacology* 2017; 133: 20-28.
128. Owens R. C., Jr., Donskey C. J., Gaynes R. P., Loo V. G., Muto C. A. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection, *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S19-31.
129. Löfmark S., Edlund C., Nord C. E. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections, *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 1: S16-23.

- 130.Ovung A., Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions, *Biophys Rev* 2021: 13: 259-272.
- 131.Ibrahim A., Chattaraj A., Iqbal Q., Anjum A., Rehman M. E. U., Aijaz Z. et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Review of Management in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Immunocompromised Patients, *Avicenna J Med* 2023: 13: 23-34.
- 132.Cohen L. G., DiBasio A., Lisco S. J., Hurford W. E. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in an obese patient, *Pharmacotherapy* 1997: 17: 1023-1026.
- 133.Koselke E., Kraft S., Smith J., Nagel J. Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations, *J Antimicrob Chemother* 2012: 67: 2957-2962.
- 134.Bellmann R., Smuszkiwicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients, *Infection* 2017: 45: 737-779.
- 135.Zimmermann T., Yeates R. A., Laufen H., Pfaff G., Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole, *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994: 46: 147-150.
- 136.Pappas P. G., Kauffman C. A., Perfect J., Johnson P. C., McKinsey D. S., Bamberger D. M. et al. Alopecia associated with fluconazole therapy, *Ann Intern Med* 1995: 123: 354-357.
- 137.Albengres E., Le Louët H., Tillement J. P. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance, *Drug Saf* 1998: 18: 83-97.
- 138.Cousin L., Berre M. L., Launay-Vacher V., Izzedine H., Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure, *Nephrol Dial Transplant* 2003: 18: 2227-2231.
- 139.Valtonen M., Tiula E., Neuvonen P. J. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure, *J Antimicrob Chemother* 1997: 40: 695-700.
- 140.Johnson L. B., Kauffman C. A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent, *Clin Infect Dis* 2003: 36: 630-637.
- 141.Malani A. N., Aronoff D. M. Voriconazole-induced photosensitivity, *Clin Med Res* 2008: 6: 83-85.
- 142.Thiel M. A., Zinkernagel A. S., Burhenne J., Kaufmann C., Haefeli W. E. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis, *Antimicrob Agents Chemother* 2007: 51: 239-244.
- 143.Pascual A., Calandra T., Bolay S., Buclin T., Bille J., Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes, *Clin Infect Dis* 2008: 46: 201-211.
- 144.Purkins L., Wood N., Greenhalgh K., Eve M. D., Oliver S. D., Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent, *Br J Clin Pharmacol* 2003: 56 Suppl 1: 2-9.
- 145.Krishna G., Moton A., Ma L., Medlock M. M., McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers, *Antimicrob Agents Chemother* 2009: 53: 958-966.
- 146.Ullmann A. J., Cornely O. A., Burchardt A., Hachem R., Kontoyiannis D. P., Töpelt K. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection, *Antimicrob Agents Chemother* 2006: 50: 658-666.
- 147.Riddell J. t., Comer G. M., Kauffman C. A. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents, *Clin Infect Dis* 2011: 52: 648-653.
- 148.Krieter P., Flannery B., Musick T., Gohdes M., Martinho M., Courtney R. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2004: 48: 3543-3551.
- 149.Courtney R., Sansone A., Smith W., Marbury T., Statkevich P., Martinho M. et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease, *J Clin Pharmacol* 2005: 45: 185-192.
- 150.Stone N. R., Bicanic T., Salim R., Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome((R))) : A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions, *Drugs* 2016: 76: 485-500.
- 151.Collazos J., Martinez E., Mayo J., Ibarra S. Pulmonary reactions during treatment with amphotericin B: review of published cases and guidelines for management, *Clin Infect Dis* 2001: 33: E75-82.



152. Ghannoum M. A., Rice L. B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 501-517.
153. Bates D. W., Su L., Yu D. T., Chertow G. M., Seger D. L., Gomes D. R. et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy, *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-693.
154. Petrikos G., Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy, *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 108-117.
155. Chandrasekar P. H., Sobel J. D. Micafungin: a new echinocandin, *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1171-1178.
156. Vazquez J. A., Sobel J. D. Anidulafungin: a novel echinocandin, *Clin Infect Dis* 2006; 43: 215-222.
157. Eschenauer G., Depestel D. D., Carver P. L. Comparison of echinocandin antifungals, *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 71-97.
158. Lewis R. E. Current concepts in antifungal pharmacology, *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 805-817.
159. Laskin O. L. Clinical pharmacokinetics of acyclovir, *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 187-201.
160. Whitley R. J., Gnann J. W., Jr. Acyclovir: a decade later, *N Engl J Med* 1992; 327: 782-789.
161. <https://www.medscape.com/pharmacists>.
162. <https://www.uptodate.com/login>.
163. Davis RL Q. R., Weller S, Blum R. 1991. Acyclovir pharmacokinetics in morbid obesity, abstr 765. In Abstr 31st Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. .
164. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/18603slr027\\_zovirax\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/18603slr027_zovirax_lbl.pdf).
165. Razonable R. R. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus, *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1009-1026.
166. Faulds D., Heel R. C. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections, *Drugs* 1990; 39: 597-638.
167. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review, *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 584-608.
168. Fish D.N. (2011) Non-HIV Antiviral Agents. In: Piscitelli S., Rodvold K., Pai M. (eds) *Drug Interactions in Infectious Diseases*. Infectious Disease. Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-213-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-213-7_14).
169. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Res* 2020; 30: 269-271.
170. Hayden F. G., Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development, *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32: 176-186.
171. Du Y. X., Chen X. P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection, *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108: 242-247.
172. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic?, *J Virus Erad* 2020; 6: 45-51.
173. Khiali S., Khani E., S B. R., Entezari-Maleki T. Comprehensive review on molnupiravir in COVID-19: a novel promising antiviral to combat the pandemic, *Future Microbiol* 2022; 17: 377-391.
174. Balakrishnan I., Shorten R. J. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials, *Ann Clin Biochem* 2016; 53: 333-346.
175. Abdul-Aziz M. H., Alffenaar J.-W. C., Bassetti M., Bracht H., Dimopoulos G., Marriott D. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#, *Intensive Care Medicine* 2020; 46: 1127-1153.
176. Jager N. G. L., van Hest R. M., Lipman J., Taccone F. S., Roberts J. A. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016; 9: 961-979.



# Sepsiste Sıvı Tedavisi

Bölüm  
14

225

MELAHAT YALÇIN SOLAK • ARZU TOPELİ İSKİT

Sıvı resüsitasyonu sepsis tedavisinin temel unsurlarından biri olarak kabul edilir. Son veriler sepsiste sıvı yönetimi konusunda rehberlik etmekle birlikte; uygulanması gereken sıvının türü, hacmi ve uygulanma zamanı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu bölüm, klinisyenlerin sepsisli hastalarda sıvı yönetimi konusunda karar vermelerine yardımcı olmak amacıyla, mevcut olan fizyolojik ilkeleri ve bilimsel kanıtları özetlemektedir.

## Sepsiste Sıvı Yönetimi

Sepsiste salınan birçok inflamatuvar medyatör, sistemik vazodilatasyona ve mikrovasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır. Bu durum göreceli olarak intravasküler hacim kayıplarına yol açmaktadır. Ayrıca kısmen azalmış oral alım, hissedilmeyen sıvı kayıpları ve gastrointestinal kayıplar nedeniyle de sepsisli hastalarda sıvı ihtiyacı oluşabilmektedir. Değişen derecelerde görülen bu sıvı kayıplarına bağlı kardiyak debi ve atım hacminde ortaya çıkan azalmalar, oksijen iletimi ve sunumunda dengesizlik yaratarak doku hipoksisine neden olmakta; bu durum anaerobik metabolizmayı ve laktik asidozu arttırmaktadır.

Sepsiste sıvı resüsitasyonunda klasik anlayış; erken sepsis sırasında çoğu hastada “göreceli hipovolemi” görüldüğü ve intravenöz sıvı uygulamasının ön yükü ve dolayısıyla kalp debisini artırdığı, bunun sonucunda da doku hipoksisi yaşayan organlara daha iyi oksijen iletiminin sağlandığı şeklindedir<sup>1-3</sup>. Bununla birlikte sıvı tedavisine hemodinamik yanıtın; ortalama sistemik dolum basıncı, sağ atriyum basıncı, sistemik vasküler direnç, ventriküler kompliyans ve art-yükün karmaşık bir etkileşimi ile belirlendiği giderek daha açık hale gelmiştir ve bu durum hastanın sıvı uygulamasına yanıtılığını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır<sup>4</sup>. Ayrıca sepsisli bir hastada hemodinami dışında da dokulara oksijen iletimini ve kullanımını etkileyen pek çok faktör vardır. Yetersiz oksijen kullanımı ve laktik asidozun hipoksemik olmayan nedenleri, yeterli perfüzyona rağmen laktat düzeylerini yükseltebilmektedir<sup>3</sup>.

Vücutta sıvı dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynayan vasküler endotelin işlevi, şiddetli sepsis ve septik şoklu hastalarda sıvı uygulamasının anlaşılması için önemlidir. 1896'da Ernest Starling; sıvının kapiller damarların arteriyel ucunda filtrelendiği, venöz sistem tarafından geri emildiği ve hem hidrostatik hem de kolloid onkotik basınçların bu filtreleme ve absorpsiyonu yönettiği şeklindeki geleneksel görüşü açıklamıştır<sup>5</sup>. İntravasküler hacmin korunmasını kavramsallaştıran Starling modeli, son yıllarda endotelial glikokaliks tabakasının (EGT) keşfi ile yenilenmek durumunda kalmıştır.

Vasküler endotelin lümen tarafını kaplayan EGT, syndecan ve glypican ailesinden çekirdek proteoglikanlar ve bu proteoglikanlara eklenen heparan sülfat, kondroitin sülfat gibi çözülmüş glikozaminoglikanlardan oluşur. Anatomik damar duvarı ve EGT arasında protein içermeyen subglikokaliks boşluk olarak adlandırılan küçük bir aralık bulunur<sup>6</sup>. EGT içindeki glikokaliks onkotik basıncı arttıran, proteinleri tutan bir moleküler filtre görevi görmektedir. EGT'nin, vasküler geçirgenliği düzenleyerek doku ödeminin azaltılması, lökosit ve sitokinlerin adezyonunu önleyerek inflamasyonun stabilizasyonu gibi birçok önemli görevi vardır<sup>7,8</sup>. EGT'nin intravasküler sıvı hacminin %25'ini tuttuğu gösterilmiştir. Sepsiste EGT'nin zarar görmesi vasküler bütünlüğün kaybına, kapiller geçirgenlikte artışa, vazodilatasyona ve hipovolemiye neden olmaktadır. Ayrıca hipervolemide atrial natriüretik peptid salınımı artar ve bu durum EGT'nin hasar görüp dökülmesine, interstisyel ödeme ve lenfatik drenajın inhibisyonuna neden olur.

Membran geçirgenliğinin birincil belirleyicisi olduğu için, sepsis sırasında glikokalikste gelişen hasar hastaların sıvı resüsitasyonuna verdiği yanıtı değiştirebilir. Bu bulguların klinik sonuçları henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte; sepsis ve septik şokta gözlenen hemodinamik değişiklikler sıvı resüsitasyonuna yaklaşımın kompleks bir süreç olduğunu göstermektedir<sup>8</sup>.

## Sepsiste Başlangıç Sıvı Tedavisi

2021 yılında "Sepsiste Sağkalım Kampanyası" (SSC) tarafından yayınlanan kılavuzda sepsis ve septik şok durumunda, erken dönemde sıvı tedavisine başlanması gerektiği belirtilmiştir. Sepsise bağlı hipoperfüzyonun önlenmesi (akut organ disfonksiyonu ve/veya düşük kan basıncı ve artmış serum laktatı ile karakterize septik şok) için ilk 3 saatte en az 30 mL/kg intravenöz (iv) kristalloid sıvı verilmesi önerilmiştir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)<sup>9</sup>. Bu önermeler esas olarak Rivers ve ark. tarafından 2001 yılında yapılan Erken Hedefe Yönelik Tedavi "Early Goal Directed Therapy" (EGDT) olarak da anılan çalışmadan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır<sup>10</sup>. Rivers ve ark. bir acil serviste sepsisli ve hipoperfüzyonu olan 263 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaları standart bakım ve EGDT olmak üzere 2 gruba randomize etmişler, standart tedavide arteriyel ve venöz kateterizasyon ile 8-12 mmHg santral venöz basınç (CVP), en az 65 mmHg ortalama arter basınç (OAB), en az 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı hedeflenmiştir. EGDT ise standart tedaviye ek olarak santral venöz oksijen

satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>) ölçümü ve standart tedaviyle benzer hedef değerlere ulaşana kadar her 30 dakikada bir 500 mL iv kristalloid infüzyonunu içermiştir. Ayrıca ScvO<sub>2</sub> düzeyi %70 olarak hedeflenmiştir. Bu düzeyin altında ve eş zamanlı hematokrit değeri <%30 ise kan transfüzyonu uygulanmış, hematokrit değeri >%30 ve OAB değerleri hedeflenen değerler arasında ise dobutamin infüzyonu uygulanmıştır. EGDT'de tedavi süresi ilk 6 saati içermiş. 6 saatlik müdahale sırasında, EGDT hastaları daha fazla iv sıvı almıştır (5 Litre'ye karşı 3,5 Litre; p <0,001). Ayrıca bu hastalara daha fazla kan transfüzyonu (%64,1'e karşı %18,5; p <0,001) ve dobutamin infüzyonu uygulanmıştır (%13,7'ye karşı %0,8; p <0,001). Hastane içi mortalite, standart tedaviye kıyasla EGDT ile %16 daha düşük olarak saptanmıştır (%46,5'a karşı %30,5; p=0,009). Dönüm noktası niteliğindeki bu çalışmada CVP ve ScvO<sub>2</sub> gibi birçok hedefin kullanımını tanımlanmıştır. Ayrıca EGDT tedavisi sonrası gözlenen mortalite oranlarındaki anlamlı iyileşme, SSC kılavuzlarında erken dönem sepsis yönetimindeki önerilere hedefe yönelik sıvı resüsitasyonunun dahil edilmesini sağlamıştır. Sepsiste sıvı yönetiminde bu yaklaşım, uluslararası kılavuzlarda ve hastane kalite ölçütlerinde önerilmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan üç büyük çok merkezli randomize kontrollü çalışmada EGDT sonrası mortalitede bir azalma gösterilememesi bu tedavi yaklaşımının sorgulanmasına neden olmuştur<sup>11-13</sup>. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock (ARISE), (n=1588)<sup>11</sup>, A randomized trial of protocol-based care for early septic shock (ProCESS), (n=1341),<sup>12</sup> ve Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock (ProMISE), (n=1243),<sup>13</sup> çalışmaları standart bakımı EGDT protokolleriyle karşılaştırmış ve EGDT ile bir fayda sağlanmadığı sonucuna varılmıştır. Bu 3 çalışma ile yapılan bir meta-analizde mortalitede azalma saptanmamış olup (EGDT %24,9'a karşı, standart bakım %25,4; p=0,97), EGDT'nin yoğun bakım ünitesinde kalış süresini (5,3'e karşı 4,9 gün; p=0,04), kardiyovasküler destek süresini (2,9'a karşı 1,9 gün; p = 0,01) ve maliyeti artırdığı bildirilmiştir<sup>14</sup>. SSC kılavuzunda bu çalışmalar değerlendirildiğinde dahil edilen hasta popülasyonunun başvuru sırasında genel durumunun daha az kritik saptanması (daha düşük başlangıç laktat seviyeleri, başvuru sırasında hedef değerde veya üzerinde ScvO<sub>2</sub> ve kontrol grubunda daha düşük ölüm oranı) ve mevcut tedavi rejiminin hastalara herhangi bir zararının olmadığı öngörülmesi neticesinde, güncel SSC kılavuzu artık kanıt düzeyinde olmasa da öneri düzeyinde mevcut tedavi rejiminin yani EGDT'nin uygulanması gerekliliğini bildirmiştir.

Hipotansiyon, şok ve bozulmuş doku perfüzyonu ile karakterize olan bu dönemde yaşamsal döngünün sürdürülebilirliği adına hızlı sıvı uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır ve bu sabit sıvı hacminin, klinisyenlerin hasta hakkında daha spesifik bilgiler elde ederken ve hemodinamik durumun daha hassas ölçümlerine kadar resüsitasyonu başlatmasına olanak sağladığı düşünülmektedir. Bu hastaların yönetiminde erken dönemde sıvı tedavisine başlanırken eş zamanlı tedaviye yanıtı sürekli olarak yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme hastaların kalp atım hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, solunum hızı, idrar çıkışı gibi klinik parametrelerin yakın takibini kapsayan ayrıntılı bir ilk değerlendiri-

me, öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Son yıllarda çoğu klinisyen tarafından ekokardiyografi yatak başı kullanılabilir duruma gelmiştir ve kısa sürede hastaların hemodinamik durumunun ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Sonuçta tüm bu değerlendirmeler hastaya özgü tedavi rejimlerinin düzenlenmesi için bir yol haritası oluşturmaktadır.

OAB, doku perfüzyonunun sürdürülebilirliğini sağlayan basınç değeridir. Beyin ve böbrek gibi hayati organların perfüzyonu, bölgesel perfüzyonun otoregüasyonu ile sistemik hipotansiyondan korunabilirken, belirli bir OAB eşik değerinin altında perfüzyon arteriyel basınca doğrudan bağımlı hale gelmektedir. Sağlıklı erişkinde OAB 60-140 mmHg aralığında organlara kan akımı görece korunur ve sabit tutulur.

Sepsis tedavisinde güncel SSC kılavuzu, vazopressör tedavi gereksinimi olan septik şok hastalarında OAB hedefi olarak 65 mmHg değerini önermektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi)<sup>9</sup>. Tek merkezli randomize kontrollü bir çalışmada norepinefrin tedavisi de uygulanan septik şoklu hastalarda OAB 65 mmHg hedef değeri ile 85 mmHg hedef değeri karşılaştırılmış, yüksek OAB değeri hedeflenen hasta grubunda kardiyak indekste artış saptanmış ancak renal fonksiyon, arteriyel laktat seviyeleri ve oksijen kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır<sup>15</sup>. Asfar ve ark.'nın<sup>16</sup> yaptığı çok merkezli randomize bir çalışmada ise septik şoklu, iv norepinefrin infüzyonu uygulanan hastaların tedavisinde; OAB hedef değeri 60-65 mmHg olarak belirlenen hastalar ile OAB hedef değeri 80-85 mmHg belirlenen hastalar karşılaştırıldığında mortalitede anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Akut atrial fibrilasyon oranı, 80-85 mmHg OAB hedeflenen hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte kronik hipertansiyonu olup yüksek OAB hedef değerine randomize edilen hastalarda daha az renal replasman tedavisi ihtiyacı gözlenmiş ancak mortalitede herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda daha az atrial fibrilasyon riski, daha düşük dozlarda vazopressör tedavisine ihtiyaç duyulması ve mortalite oranları arasında anlamlı fark gözlenmemesi nedeniyle OAB 65 mmHg'nin hedef değer olarak baz alınması önerilmiştir. Bununla birlikte sepsiste mikrodolaşımda gözlenen bozulmalar, hedef resüsitasyondaki amacın mikrodolaşımın sağlanmasına yönelik yaklaşımları anlamlı hale getirmektedir. OAB 65 mmHg'den büyük olmasına rağmen mikrodolaşım bozukluğu devam edebilir. Çünkü mikrodolaşımdaki perfüzyon arteriyel kan basıncı ile değil kan akışı ile düzenlenmektedir. Günümüzde mikrodolaşıma yönelik resüsitasyon hedefleri araştırma safhasındadır<sup>17,18</sup>. Sonuç olarak kılavuzlar rehberliğinde tedavi rejimlerini düzenlerken hastanın klinik durumu da göz önünde bulundurulmalı ve optimal resüsitasyon uygulanmalıdır.

Sepsis ve septik şokun tanısında ve uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde laktat seviyesi ölçümleri önemlidir. Yapılan çalışmalarda tekrarlanan laktat ölçümleri ile takip edilen hastalarda mortalite oranları daha düşük saptanmıştır<sup>19,20</sup>. Azalan laktat seviyeleri iyi prognozla ilişkili bulunmuştur<sup>21</sup>. Güncel SSC kılavuzu doku hipoperfüzyonu belirteci olarak resüsitasyonunun değerlendirilmesinde kan

laktat düzeylerini normale getirecek şekilde resüsitasyon yapılmasını önermektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)<sup>9</sup>.

## Sepsiste Başlangıç Sıvı Tedavisi Sonrası Sıvı Resüsitasyonu

Sepsisin erken döneminde uygulanan sıvı resüsitasyonundan sonra bazı hastalar, hemodinaminin stabilizasyonu ve doku perfüzyonunu arttırmak için devam eden sıvı uygulamalarına gereksinim duymaktadır. Bununla birlikte erken dönemde uygulanan sıvı resüsitasyonunu takip eden günlerde, birçok hastada pozitif sıvı dengesi oluşmaktadır ve bu durum kardiyak dolum basınçlarında artış, endotelial glikokalikte hasar, arteriyel vazodilatasyon ve dokularda ödem gibi olumsuz hemodinamik sonuçlara neden olabilmektedir<sup>22</sup>. Yapılan klinik çalışmalarda pozitif sıvı dengesinde artışın, mortalitede artışa neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır<sup>23</sup>. Temel vücut ağırlığının %10'u kadar bir sıvı birikimi olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur<sup>24</sup>. Bu nedenle sepsisli hastalarda başlangıç sıvı resüsitasyonunu takiben daha kısıtlayıcı sıvı tedavi rejimlerinin etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda henüz tamamlanmış büyük çalışmalar olmamakla birlikte yakın zamanda tamamlanan "Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC)" adlı randomize kontrollü çalışmada, yoğun bakımda septik şok tablosunda 151 hasta üzerinde konservatif ve liberal tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. Mortalite açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken, konservatif sıvı tedavisi grubunda akut böbrek hasarı (ABH) sıklığı daha az gözlenmiştir<sup>25</sup>. Günümüzde çoğu klinisyen, hastaların sıvı tedavisine beklenen hemodinamik yanıtlarını değerlendirerek optimal tedavi rejimlerini belirlemektedir. Böylece sıvı tedavisinin bireyselleştirilerek aşırı veya yetersiz sıvı uygulamalarının zararlarından kaçınılması hedeflenmektedir. Güncel SSC kılavuzunda da, ilk sıvı resüsitasyonunu takiben, ek sıvı uygulamaları için hastaların hemodinamik durumunun sıklıkla yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ve sıvı yanıtılığının değerlendirilmesinde CVP, ScvO<sub>2</sub> gibi statik ölçümler yerine, atım hacmindeki değişimleri değerlendiren dinamik ölçümlerin kullanılmasının daha yol gösterici olacağını belirtmişlerdir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi)<sup>9</sup>.

## Sıvı Seçimi

Sepsis ve sepsis şokta iv sıvı resüsitasyonunda uygulanması gereken sıvının zamanı ve miktarı kadar tedavide kullanılan sıvının türü de önemlidir. İdeal sepsis resüsitasyon sıvısı; dokularda ödeme neden olmadan intravasküler hacmi arttırmalı, plazmaya yakın bir kimyasal içeriğe sahip olmalı, uygun maliyetli olmalı, aynı zamanda ve en önemlisi hasta sonuçlarını iyileştirmelidir. Tüm ideal özellikleri sağlayan tek bir sıvı türü bulunmamakla birlikte hastanın klinik durumu değerlendirilerek optimum tedaviyi sağlayacak sıvı türünün tercih edilmesi gereklidir<sup>3</sup>. Mevcut iv sıvılar kristalloidler ve kolloidler olarak sınıflandırılmaktadır.

## Kristalloidler

Kristalloidler, kapiller zar gibi yarı geçirgen zarlardan geçebilen, vücut kompartmanları arasında kolayca hareket eden şeker veya tuz içeren düşük moleküler ağırlıklı çözeltilerdir (Tablo 14.1). İzotonik kristalloidlerden özellikle izotonik salin (serum fizyolojik, %0,9 sodyum klorür) dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan iv sıvıdır. İzotonik kristalloidler, dengeli ve dengesiz solüsyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. İzotonik salin solüsyonu 154 mmol/L sodyum (Na) ve 154 mmol/L klorür konsantrasyonu (hücre dışı sıvının klorür içeriğinden yaklaşık %50 daha fazla) içeren ve asit-baz tamponu olarak işlev gören organik anyon içermeyen, 308 mosm/L değerinde (normal şartlarda plazma ozmalaritesi 280-295 mosm/L), dengesiz tuz solüsyonudur. Bununla birlikte laktatlı Ringer, Hartmann solüsyonu, Plasma-lyte gibi dengeli kristalloidler plazma ile benzer klor (98-112 mmol/L) düzeylerine sahiptir. Klor iyon konsantrasyonlarını azaltmak için bu solüsyonlara klorür yerine bikarbonat, laktat, asetat veya glukonat gibi organik anyonlar eklenmiştir. Daha nötr bir pH ve daha büyük bir iyon farkı konsantrasyonuna sahip olan dengeli

Tablo 14.1 Kristalloid sıvılar ve içerikleri<sup>40,41</sup>

	Na (*)	Cl (*)	SID	Osmolarite (**)	Mg (***)	K (****)	P (****)	Asetat (***)	Laktat (***)	Sitrat (***)	Glukonat (***)	Glukoz (*****)	pH
Plazma	140	98-106	42	291/287		3,5-5							7,40
%0,9 NaCl	154	154	0	308/286									4,5-7
%3 NaCl	513	513	0	1026									3-4
%5 Dextroz %0,45 NaCl	77	77	406									50	4-5
%5 Dextroz				252								50	4,5
Ringer Laktat	130	109	28	273/256	1	4	Ca:3		28				5-7
Isolyte-S	141	98	49	295	1,5	5	0,5	27			23		7,4
Isolyte-P	25	22	23		1,5	20	1,5		28				
Isolyte-M	36	49	15	260		35	7,5	20					5
Isolyte	141	98	50	295	3	5	1	27		3			7,4

(\*: mEq/L \*\*: mOsm/L \*\*\*: mmol/L \*\*\*\*: mEq . \*\*\*\*\* g/L)

SID: "Strong Ion Difference" Güçlü İyon Farkı



kristalloidler, plazmadan daha fazla sodyum ve klor iyonu içeren izotonik salin solüsyonlarına göre daha fizyolojik sıvılardır<sup>2,26</sup>.

İntravenöz sıvılar da diğer ilaçlar gibi belirli bir dağılım hacmine ve yarılanma ömrüne sahiptir, uygulama süresi ve endikasyonları dikkate alınarak reçete edilmelidir. Şekerli solüsyonlardan en yaygın kullanılanı %5'lik dekstroz solüsyonudur (D5W). D5W'nin dağılım hacminin büyük bir kısmı intrasellüler ve interstisyel alanda yer alırken çok az bir kısmı (<%10) intravasküler alana geçer. Bu yüzden sıklıkla hipernatremi ve hipoglisemiyi düzeltmek amacıyla kullanılır ve sepsis tedavisinde sıvı resüsitasyonunda tercih edilmez. İzotonik salin ve dengeli kristalloidlerin ise iv infüzyonunu takiben dörtte biri intravasküler alanda kalırken, dörtte üçü interstisyel boşluğa geçmektedir ve intravasküler alanda etkin genişleme sağlayabilmektedir<sup>27</sup>.

İnfüze edilen sıvıların yarı ömrünün bilinmesi aşırı hacimde sıvı yüklenmesi gibi iyatrojenik problemlerin önlenmesine yardımcı olmaktadır. Kristalloid solüsyonların intravasküler yarılanma ömrü (T1/2) yaklaşık 20-40 dakikadır. Dehidratasyon, preoperatif stres, kan kaybı (<1L) ve gebelik gibi durumlarda yarılanma ömrü 80 dk veya daha uzun olabilmektedir. Ayrıca sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar izotonik salinin yarılanma ömrünün laktatlı Ringer'e kıyasla daha uzun olduğunu göstermiştir. Bu farkın aşırı klorür iyonu ilişkili renal vazokonstriksiyon nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Kristalloid solüsyonlarda değişik fizyolojik koşullarda dağılım hacmi genellikle değişmez ancak sepsiste olduğu gibi akut hipotansiyon durumunda dağılım hacminde belirgin bir azalma gözlenmektedir ve OAB'de >%20'lik bir azalma durumunda yeni bir Starling dengesine ulaşılan kadar sıvı dağılımı durmaktadır. Bu durum sepsiste intravasküler hacmi arttırmak için izotonik kristalloid kullanımını avantajlı hale getirmektedir<sup>28</sup>.

Sepsisin ilk aşamasında gözlenen azalmış sistemik vasküler direnç, vazodilatasyon ve artmış kapiller geçirgenlik nedeniyle gözlenen mutlak/kısmi intravasküler hipovolemünün düzeltilmesi, venöz dönüşün artırılması ve kalp debisinin artırılarak hiperdinamik durumun korunması için hızlı sıvı infüzyonlarına ihtiyaç vardır. Kristalloidlerin yarılanma ömürleri dikkate alındığında yeterli plazma hacmini kısa sürede sağlayabilmek için idame yerine bolus kristalloid iv infüzyonu uygulamaları gerekmektedir<sup>29</sup>.

İntravenöz sıvı solüsyonların vücuttaki asit-baz dengesi üzerine etkisi önemlidir. Güçlü iyon farkı "strong ion difference" (SID) ise asit baz dengesinin en önemli belirleyicisidir ve plazmadaki güçlü katyonlar (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum) ile güçlü anyonlar (klorür, ketoasitler, laktat) arasındaki farkı göstermektedir. Normal koşullar altında hücre dışı sıvının SID'si yaklaşık 40 mEq/L olup güçlü iyon farkını artıran işlemler kan pH'ını artırırken, azaltan işlemler pH'ı düşürür. Bu nedenle SID değeri 0 olan izotonik salin solüsyonu asidoza eğilimi arttırmaktadır<sup>8</sup>.

Güncel SSC kılavuzu, sepsis ve septik şoklu hastaların başlangıç resüsitasyonunda ve sonrasında iv sıvı tedavisinde ilk tercih olarak intravasküler volümü arttırmak adına kristalloidlerin kullanımını (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi), kristalloid olarak da dengeli solüsyonların kullanımını önermiştir (zayıf öneri, düşük derecede kanıt düzeyi)<sup>9</sup>.

İzotonik salin uygulamasının hem kritik olmayan hastalarda<sup>30</sup> hem de kritik hastalarda<sup>31</sup> hiperkloremik metabolik asidoza neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar yüksek klorür içeren sıvı uygulamalarının; azalmış renal perfüzyon<sup>32</sup>, akut böbrek hasarı<sup>33</sup>, inflamasyon<sup>34</sup>, hipotansiyon<sup>32</sup> ve ölüme<sup>35</sup> neden olabileceğini ortaya koymuştur.

Yunos ve ark.'nın<sup>31</sup> tek merkezli tüm yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında yaptığı bir önce-sonra çalışmasında, klorür-kısıtlayıcı stratejiye kıyasla klorür-liberal bir strateji ile uygulanan sıvı tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. Klorür-liberal strateji ile yönetilen hastalarda ABH ve renal replasman tedavi oranlarının arttığı gözlenmiş, ancak hastane içi mortalite oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sepsisli hastalarda sıvı tedavisini inceleyen dengeli solüsyonları izotonik salin solüsyonlar ile karşılaştıran bir meta-analizde ise dengeli solüsyonların kullanımının daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>36</sup>. Bununla birlikte Yeni Zelenda'da tek merkezde 2278 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü "Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit (SPLIT)" çalışmasında iv izotonik salin veya asetatlı/glukonatlı dengeli kristalloid solüsyon alan hasta grupları karşılaştırılmış, 90 günlük izlemde tedavi grupları arasında ABH açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak çalışma popülasyonunun çoğunluğunun ABH riski açısından kritik hastalara kıyasla daha az riskli olan, elektif operasyon yapılan postoperatif hastalardan oluşması, çalışma sonuçlarının genellenebilirliği konusunda belirsizlik oluşturmuştur<sup>37</sup>. Son dönemde tek merkezde, 5 yoğun bakım ünitesinde, 15.802 kritik hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü "Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults (SMART)" çalışmasında izotonik salin veya dengeli kristalloid (laktatlı Ringer solüsyonu veya Plasma-Lyte A) alan hasta grupları 30 gün süreyle veya hastaneden taburculuk süresine kadar incelenmiş, izotonik saline kıyasla dengeli kristalloid alan hasta grubunda daha az sıklıkta kalıcı renal fonksiyon kaybı ile yeni renal replasman tedavisi ihtiyacı saptanmış ve dengeli kristalloid sıvı tedavisi azalmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>38</sup>. Ek olarak, SMART çalışmasının yalnızca septik hastalara bakılan bir alt küme analizinde de, dengeli kristalloid solüsyon tedavisi uygulanan hastalarda, izotonik salin grubuna kıyasla daha düşük bir mortalite oranı saptanmıştır<sup>39</sup>. Sonuç olarak bu yeni veriler, dengeli kristalloidlerin sepsis veya septik şoklu hastaların sıvı tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

## Kolloid Sıvılar

Kolloid sıvılar, kapiller zardan geçemeyen nişasta ve protein gibi büyük moleküller içeren solüsyonlardır (Tablo 14.2). Kolloid moleküller onkotik basıncı artırarak intravasküler hacim genişlemesi yapmaktadır. Plazma hacmindeki genişleme ozmotik basınç gradienti ile doğru orantılı olarak artmakta ve geleneksel olarak eş değer intravasküler volümü elde etmek için kristalloid solüsyonlara kıyasla 3 kat daha az

Tablo 14.2 Kolloid sıvılar ve özellikleri<sup>41,54</sup>

Kolloid Sıvılar	Üretim	Jenerik İsim	%	*M. A(kDa)	pH	Osmolarite (mOsm/L)	Plazma Genişleme Süresi
Plazma	İnsan	**TDP				291/287	
Dextran 40	Şeker pancarı	Reomakrodex®	%10	40	6,7	320	6 saat
Dextran 70		Makrodex®	%6	70	6,3	320	12 saat
Hidroksile Jelatin	Siğir Kollajeni	Gelofusin®	%4	30	7,4	274	1-2 saat
Üre Bağlı Jelatin		Haemaccel®	%3,5	35	7,4	325	1-2 saat
Hidroksi Etil Starch	Mısır ve Patates Nişastası	Varihes®	%10	480/0,7	4-7	300	6-8 saat
		Plasmasteril®					
		Isohes® Hemohes®	%6	200/0,5	4-7	300 310	4 saat
		Voloven® Tetraspan		130/0,4	4-5,5	308 297	3 saat
Amilopektin Deriveleri		HES®, Hespan® (Hetastarch)	%6	450/0,7	5,9	309	17 gün
		Pentaspan® (Pentastarch)	%6-10	260/0,45	5	326	10 saat
Albumin	İnsan		%5-25	69	6,6	308/1098	16 saat

\*M. A: Moleküler ağırlık, \*\* TDP: Taze donmuş plazma

kolloid hacmi yeterli olmaktadır<sup>42</sup>. Kolloidler genel olarak albümin ve yarı sentetik (nişastalar, jelatinler, dekstranlar) kolloidler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

## Albümin

Karaciğer tarafından sentezlenen küçük bir protein olan insan serum albümini, plazma kolloid onkotik basıncının %75'ini oluşturur<sup>42</sup>. Nitrik oksidi bağlar ve inflamasyonu regüle eder<sup>43</sup>. Albümin sıvısı, insan plazması veya plasentasından elde edilir. Yarı ömrü 10-15 gündür. %4, %5, %20, %25' lik solüsyonları bulunur<sup>42</sup>.

Albümin uygulamasının sepsis ve septik şoktaki etkilerini ya birincil karşılaştırma olarak ya da daha büyük bir araştırmanın alt küme analizi olarak değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. "Saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill (SAFE)" çalışması sıvı resüsitasyonu alan yaklaşık 7000 hastayı izotonik salin veya %4 albümin solüsyonu replasmanı grupları olarak randomize etmiş, çalışma sonucunda kritik hastalıkta genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sıvı verilmesi gereken yoğun bakım hastalarında albümin uygulamasının güvenli ve %0,9 salin uygulaması kadar etkili olduğunu göstermiştir<sup>44</sup>. Ayrıca SAFE çalışması-

nın sepsis ve septik şoklu hastalardan oluşan alt grubunda yapılan analizde albümin uygulamasının mortaliteyi azalttığı saptanmıştır<sup>45</sup>. "Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock (ALBIOS)" çalışması, 1818 sepsis veya septik şoklu hastada sıvı resüsitasyonunda tek başına kristalloidler veya kristalloidlerle kombinasyon halinde albümin uygulamasını karşılaştırmış, albümin uygulamasında hedef düzeyi 3 gr/dL olarak belirlenmiştir. 28 ve 90 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında, mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır. Alt grup analizinde albümin uygulaması septik şok varlığında düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>46</sup>.

Xu ve ark.'nın<sup>47</sup> yaptığı 3,658 sepsis ve 2,180 septik şok hastasını kapsayan beş çalışmanın dahil edildiği albümin ile kristalloidleri karşılaştıran bir meta-analizde, albümin kullanımı, septik şok hastalarında 90 günlük mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Sepsis hastalarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte albümin kullanımı ile mortalitede azalmaya doğru bir eğilim gözlenmiştir. Bununla birlikte Rochweg ve ark.'nın<sup>36</sup> yaptığı 18,916 hastayı kapsayan 14 çalışmadan oluşan meta-analizde albümin ile kristalloid sıvı resüsitasyonu karşılaştırılmış, ancak mortalitede anlamlı bir azalma saptanmamıştır.

Güncel SSC kılavuzu sepsis ve septik şoklu hastalarda, hastaların aşırı miktarda kristalloid replasmanına gereksinimleri olması durumunda, başlangıç resüsitasyonu olarak ve devam eden süreçte intravasküler volüm replasmanı için kristalloidlere ek olarak albümin kullanılmasını önermektedir (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi)<sup>9</sup>. Sonuç olarak mevcut çalışmalar, sepsis ve septik şoklu hastalarda sıvı tedavisinde albümin tedavisinin yararlı etkilerini ortaya koymaktadır. Ancak klinik sonuçlardaki iyileşmenin kesin kanıtlara dayanmaması ve albümin tedavisinin yüksek maliyeti kullanımını sınırlamaktadır.

## Yarı Sentetik Kolloidler

İnsan albümin solüsyonunun yüksek maliyeti ve sınırlı tedariki yarı sentetik kolloid solüsyonların geliştirilmesine yol açmıştır. Mısırdan türetilen d-glikoz polimeri amilopektinden sentezlenen hidroksietil nişasta (HES), sığır kollajeninin hidrolize edilmesiyle hazırlanan jelatinler ve bakteriler tarafından sükrözden sentezlenen dekstranlar yarı sentetik kolloidleri oluşturmaktadır. Kolloidlerin tiplerine göre farklı moleküler ağırlıkları ve metabolizmaları nedeniyle intravasküler alanda kalma süreleri farklıdır. Kolloid solüsyonlar içerdikleri moleküllerin özelliklerine bağlı olarak ABH (HES, jelatin), kanama (dekstranlar, HES) riskinde artış ve alerjik reaksiyonlar (jelatinler, dekstranlar) gibi yan etkilere neden olabilmektedir<sup>2,42</sup>.

Sepsisli hastalarda HES kullanımını inceleyen pek çok randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. HES ile kristalloid kullanımını karşılaştıran geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar olan "Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis (VISEP)"<sup>48</sup>, "Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis (CRYSTMAS)"<sup>49</sup>, "Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate

in severe sepsis (6S)<sup>50</sup> ve “Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care (CHEST)”<sup>51</sup> çalışmalarının tümünde HES kullanımı artmış ABH, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Akut sıvı resüsitasyonu ihtiyacı olan kritik hastalarda HES solüsyonunu diğer replasman solüsyonlarıyla karşılaştıran bir meta-analizde HES replasmanı artmış ABH ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>52</sup>. Sepsisli veya septik şoklu hastaların akut resüsitasyonunda HES ile kristalloid resüsitasyonunu karşılaştıran bir başka meta-analizde HES solüsyonu tedavisi ile mortalitede ve ABH’da artış saptanmıştır<sup>36</sup>. Sonuç olarak güncel SSC kılavuzunda sepsis veya septik şoklu hastalarda intravasküler hacim replasmanı için HES’lerin kullanılmaması gerektiği önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi)<sup>9</sup>.

Sepsis veya septik şoklu hastalarda HES dışındaki yarı sentetik kolloidleri diğer sıvılarla karşılaştıran yüksek kaliteli çalışmalar bulunmamaktadır. Kritik hastalarda jelatin kullanımını kristalloidler ve albümin ile kıyaslayan bir meta-analizde jelatin solüsyonu ile sıvı tedavisinin mortaliteyi ve ABH’yı arttırmadığı belirtilmiştir<sup>53</sup>. Ancak mevcut meta-analizdeki çalışmalar direkt kritik hastalarda sıvı replasmanını incelemediğinden SSC kılavuzu bu meta-analizi düşük kaliteli olarak değerlendirmiş ve sepsis ve septik şoklu hastaların sıvı resüsitasyonunda jelatinlerin yerine kristalloid kullanımını önermiştir<sup>9</sup>. Özetle ilerleyen dönemde yapılan araştırmalarda yararları gösterilmediği sürece mevcut riskleri ve yüksek maliyetleri doğrultusunda sepsis ve septik şoklu hastaların sıvı yönetiminde yarı sentetik kolloidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

## Sonuç

Sepsis veya septik şoklu hastalarda 2021 SSC kılavuzu önerileri doğrultusunda; aşikâr hipovolemiyi düzetmek, kalp debisini, oksijen dağılımını ve organ fonksiyonlarını iyileştirmek adına erken dönemde hızlı sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç vardır. Yetişkin bir hastanın hemodinamik yönetiminde başlangıç resüsitasyonu olarak ilk 3 saatte yaklaşık 30 mL/kg iv sıvı uygulaması önerilmektedir. İlk sıvı resüsitasyonunu takiben, ek sıvı uygulamaları için hastaların hemodinamik durumu sıklıkla yeniden değerlendirilmeli ve sıvı yanıtılığının değerlendirilmesinde, CVP, ScvO<sub>2</sub> gibi statik ölçümler yerine, atım hacmindeki değişimleri gösteren dinamik ölçümler daha faydalı olmaktadır. İlk resüsitasyon ve sonrasında intravasküler hacim replasmanı için ilk tercih olarak kristalloidlerin kullanımı, kristalloid olarak da izotonik salin solüsyonların yerine dengeli solüsyonların kullanımı önerilmektedir. Son çalışma verileri dengeli kristalloid solüsyonların kullanımının, izotonik salin kullanımına kıyasla ölüm oranlarını ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluklarını azalttığı yönündedir. Hastaların aşırı miktarda kristalloid replasmanına gereksinimleri olması durumunda, başlangıç resüsitasyonu ve devam eden süreçte intravasküler volüm replasmanı olarak kristalloidlere ek olarak albümin kullanılması faydalı görünmektedir. Yarı sentetik kolloidlerin yan etkileri, potansiyel yararlarından daha ağır basmaktadır ve

sepsisli hastalara uygulanması önerilmemektedir. Fazla sıvı tedavisi yani hipervoleminin de zararlı olduğu göz önüne alındığında sıvı tedavisinin bireyselleştirilmesi ve hipervolemi durumunda sıvının uzaklaştırılması da gerekli ve önemlidir. Sıvı tedavisine optimal yaklaşım, yoğun bakım için belirleyici bir zorluk olmaya devam etmekte olup ilk resüsitasyon ve sonrasında uygulanması gereken optimum sıvı tedavisi ile ilişkili yeni yüksek kaliteli randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Vincent J-L. Hemodynamic Support in Sepsis. Sepsis: Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management. 2017;219-24.
2. Brown RM, Semler MW. Fluid management in sepsis. *Journal of intensive care medicine*. 2019;34(5):364-73.
3. Semler MW, Rice TW. Sepsis resuscitation: fluid choice and dose. *Clinics in chest medicine*. 2016;37(2):241-50.
4. Ueyama H, Kiyonaka S. Predicting the need for fluid therapy—does fluid responsiveness work? *Journal of intensive care*. 2017;5(1):1-6.
5. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *The Journal of physiology*. 1896;19(4):312-26.
6. Woodcock T, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(3):384-94.
7. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Annals of intensive care*. 2011;1(1):1-8.
8. Loflin R, Winters ME. Fluid resuscitation in severe sepsis. *Emergency Medicine Clinics*. 2017;35(1):59-74.
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*. 2021;47(11):1181-247.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368-77.
11. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1496-506.
12. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(18):1683-93.
13. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1301-11.
14. Investigators P. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2223-34.
15. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Critical care medicine*. 2005;33(4):780-6.
16. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-93.
17. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*. 2005;12(1):33-45.
18. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoisel C, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Critical Care*. 2009;13(5):1-11.
19. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(6):752-61.
20. Yu B, Tian H, Hu Z, Zhao C, Liu L, Zhang Y, et al. Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(10):578-83.

21. Dettmer M, Holthaus CV, Fuller BM. The impact of serial lactate monitoring on emergency department resuscitation interventions and clinical outcomes in severe sepsis and septic shock: an observational cohort study. *Shock (Augusta, Ga)*. 2015;43(1):55.
22. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(3):339-49.
23. Neyra JA, Li X, Canepa-Escaro F, Adams-Huet B, Toto RD, Yee J, et al. Cumulative fluid balance and mortality in septic patients with or without acute kidney injury and chronic kidney disease. *Critical care medicine*. 2016;44(10):1891.
24. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical care*. 2012;16(5):1-11.
25. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Møller MH, Wetterslev J, Lange T, Kjær MBN, et al. Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial—Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2019;63(9):1262-71.
26. Martin C, Cortegiani A, Gregoretti C, Martin-Loeches I, Ichai C, Leone M, et al. Choice of fluids in critically ill patients. *BMC anesthesiology*. 2018;18(1):1-14.
27. Tinawi M. New Trends in the Utilization of Intravenous Fluids. *Cureus*. 2021;13(4).
28. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: an educational review. *European journal of anaesthesiology*. 2016;33(7):475.
29. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent J-L, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British journal of anaesthesia*. 2014;113(5):740-7.
30. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1999;90(5):1247-9.
31. Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama*. 2012;308(15):1566-72.
32. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery*. 2012;256(1):18-24.
33. Jaynes M, Murphy C, Ali N, Krautwater A, Lehman A, Doepker B. Association between chloride content of intravenous fluids and acute kidney injury in critically ill medical patients with sepsis. *Journal of critical care*. 2018;44:363-7.
34. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006;130(4):962-7.
35. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Critical care medicine*. 2002;30(2):300-5.
36. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2014;161(5):347-55.
37. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *Jama*. 2015;314(16):1701-10.
38. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9):829-39.
39. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. a secondary analysis of the SMART clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(12):1487-95.
40. <http://www.yogunbakimkalite.com/search/label/dengeli%20kristaloid> 06.08.2018.
41. Özcengiz D. [http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu\\_folder/2012-01/html/2012-10-1-029-039.htm](http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2012-01/html/2012-10-1-029-039.htm) 2012.
42. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(13):1243-51.
43. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters*. 2008;582(13):1783-7.

44. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox sanguinis*. 2004;87:123-31.
45. au SSIsgoacac. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive care medicine*. 2011;37:86-96.
46. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1412-21.
47. Xu J-Y, Chen Q-H, Xie J-F, Pan C, Liu S-Q, Huang L-W, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Care*. 2014;18(6):1-8.
48. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(2):125-39.
49. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Pousset JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical care*. 2012;16(3):1-10.
50. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(2):124-34.
51. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(20):1901-11.
52. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013;309(7):678-88.
53. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *Journal of critical care*. 2016;35:75-83.
54. <http://www.yogunbakimkalite.com/2018/07/kolloid-svlar-hangi-hastalarda-tercih.html> 2018 .



# Sepsiste Vazoaktif İlaç Tedavisi

Bölüm  
15

239

ESAT KIVANÇ KAYA • ARZU TOPELİ İSKİT • ALPER B. İSKİT

Damar tonusuna etki eden ajanlara vazoaktif ilaç denilmektedir. Vazoaktif ilaç terimi vazokonstriktör, vazodilatör, inodilatör ve/veya inotropik etki gösteren ve şok tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların tanımlanmasında kullanılmaktadır. Vazokonstriktör ajanların temel etki mekanizması vasküler tonusu arttırmak olup, vazodilatör ajanların ise vasküler tonusu azaltmaktır. İnotropik ajanların temel etki mekanizması myokard kontraktilitesini arttırmak iken, inodilatör ajanlar myokardiyal kontraktiliteyi arttırmakla beraber vazodilatasyona da sebep olmaktadır<sup>1,2</sup>. Bazı ajanlar birden fazla etki mekanizmasına sahip olabilir (Tablo 15.1).

**Tablo 15.1** Vazoaktif ajanların periferik vasküler etki mekanizmasına göre sınıflandırılması

Vazokonstriksiyon		Vazodilatasyon	
İnokonstriktör İnotroplar	Vazokonstriktör Vazopressörler	İnodilatör İnotroplar	Vazodilatör Vazopressörler
Noradrenalin Adrenalin Dopamin	Fenilefrin Vazopressin	Dobutamin Milrinon Levosimendan	Nitrogliserin Nitroprussid Nesiritid

Vazoaktif ilaçların, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin yanında santal sinir sistemi ve metabolik sistem üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. Vazoaktif ilaçların bir diğer sınıflaması ise katekolaminerjik ve katekolaminerjik olmayan ajanlar olarak yapılabilir<sup>3</sup>.

## Katekolaminerjik Vazoaktif Ajanlar

- Endojen katekolaminler; Noradrenalin, adrenalin ve dopamin
- Sentetik katekolaminler; Fenilefrin ve dobutamin

## Katekolaminerjik Olmayan Vazoaktif Ajanlar

- Vazopressin reseptör agonistleri
- Fosfodiesteraz inhibitörleri

- c) Kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar
- d) Nitrik oksit inhibisyonu yapan ajanlar
- e) Anjiyotensin II (ATII) reseptör agonistleri

## Vazoaktif İlaçlar ve Reseptör Etki Mekanizmaları

Vazoaktif ilaçlar, sıklıkla adrenerjik ve/veya parasempatik reseptörler üzerinden agonist veya antagonist etkinlik gösterirler. Bu nedenle reseptörlerin etki mekanizmasını bilmek son derece önemlidir.  $\beta$ -1 adreno reseptörler, adenilat siklaz aktivitesini artırarak siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini artırır. Bunun sonucunda ise kalp hızında ve myokardiyal kontraktilede artış sağlanır<sup>4</sup>.  $\beta$ -2 adreno reseptörlerin temel etki yeri vasküler düz kas olup, uyarılmaları sonucunda vazodilatasyona sebep olurlar.  $\beta$ -2 adreno reseptörler uyarıldığında vasküler düz kasta intrasitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artar,  $Ca^{+2}$  kalmodülin kompleksi miyozin kinaz hafif zincirini aktive ederek miyozin hafif zincir fosforilasyonunu inhibe eder ve nihai etki olarak düz kas gevşemesine sebep olur<sup>5</sup>.  $\alpha$  adreno reseptörler fosfolipaz C üretimi ile birlikte inositol trifosfat ve diasilgliserol üzerinden etki etmektedir. Periferik vasküler  $\alpha$  adrenerjik reseptörler vazokonstriksiyona yol açarlar. Kardiyak  $\alpha$  adreno reseptörlerin uyarılması kardiyak kontraktileti artırırken, kalp hızında belirgin bir artışa neden olmamaktadır<sup>5</sup>. Dopaminerjik adreno reseptörler hayati organları (kalp, beyin, böbrek, dalak) besleyen arterlerin duvarında bulunmaktadır ve uyarılmaları sonucu izlenen temel etki vazodilatasyondur<sup>6</sup>. Toplamda beş tane dopaminerjik reseptör mevcuttur ( $D_{1-2-3-4-5}$ ). Vazopressin reseptörlerinin ( $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$ ,  $V_2$ ) temel etki ettikleri yerler sırasıyla; damar düz kası ( $V_{1a}$ ), ön hipofiz bezi ( $V_{1b}$ ) ve böbrek toplayıcı tübüldür ( $V_2$ ). Vazopressin reseptörleri uyarıldığında sırasıyla; periferik vasküler vazokonstriksiyon, adrenokortikotropin hormon (ACTH) salınımı ve böbrek toplayıcı tübülden su geri emilimine (antidiüretik etki) sebep olurlar. Önemli adrenerjik reseptörler, dopamin reseptörleri ve vazopressin reseptörlerinin temel etkinlikleri **Tablo 15.2**'de özetlenmiştir.

## Septik Şokta Kullanılan Vazoaktif İlaçların Kardiyovasküler Farmakolojik Özellikleri

### Noradrenalin

Noradrenalin, postganglionik adrenerjik sinir uçlarından salınan fizyolojik bir mediatördür. Potent bir  $\alpha$  ve  $\beta$ -1 adrenerjik agonist olan noradrenalinin,  $\beta$ -2 reseptörler üzerine etkisi oldukça kısıtlıdır.  $\alpha$  adrenerjik etkinliğinden dolayı arteriyel ve venöz konstriksiyonu indükler. Noradrenalin sistolik ve diyastolik kan basıncını, sol ventrikül artyükünü ve kardiyak dolum basınçlarını artırır. Ayrıca,  $\alpha$  adrenerjik etkinliğinden ötürü periferik venöz kapasitansı azaltarak; venöz dönüş basınç farkını, venöz dönüşü ve ortalama sistemik dolum basınçlarını artırır<sup>7</sup>. Noradrenalin,  $\beta$ -1 adrenerjik reseptörleri uyararak pozitif inotropik etkinlik gösterirken, koroner damarlardaki

**Tablo 15.2** Önemli adrenerjik reseptörler, dopamin reseptörleri ve vazopressin reseptörlerinin temel özellikleri

Reseptör	Lokasyon	Etki
$\alpha$ -1 adrenerjik	Vasküler düz kas (periferal, renal, koroner) Karaciğer İntestinal düz kaslar Kalp	Sistemik vazokonstriksiyon (sistemik vasküler dirençte artış) Glikojenoliz, glikoneogenez Relaksasyon Kontraktilite artışı
$\alpha$ -2 adrenerjik	Vasküler düz kas Santral sinir sistemi	Vazodilatasyon (sistemik vasküler dirençte azalma) Sedasyon
$\beta$ -1 adrenerjik	Myokard	Kalp hızında ve kontraktilitesinde artış (kronotropi -inotropi) Kardiyak debide artış Minimal vazokonstriksiyon
$\beta$ -2 adrenerjik	Vasküler düz kas (periferik, renal) İskelet kasları, Karaciğer	Vazodilatasyon (sistemik vasküler dirençte azalma) Glikojenoliz; artmış $K^+$ atılımı
Dopaminerjik ( $D_{1,2,3,4,5}$ )	Vasküler düz kas (periferik, renal, splenik, koroner, serebral)	Kapiller yatakta vazodilatasyon
Vazopressin ( $V_{1a}, V_{1b}, V_2$ )	Vasküler düz kas Ön hipofiz bezi Renal toplayıcı tübül	$V_{1a}$ : Vazokonstriksiyon $V_{1b}$ : ACTH salınımı $V_2$ : Renal toplayıcı sistemde su geri emilimi

$\beta$ -2 adrenerjik reseptörleri uyararak kalp atım hacmi ve koroner kan akımını artırır. Vazokonstriksiyona ikincil barorefleks stimülasyonu nedeniyle pozitif kronotrop etkinliği siliktir<sup>8</sup>. Noradrenalinin, kardiyak fonksiyonlar ve atım hacmi üzerine etkisi değişkendir ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olan olumlu etki genellikle geçicidir. Bazal kardiyovasküler durum, ventrikülo-arteriyal eşleşme ve artyükteki artıştan dolayı maskelenebilen myokardiyal depresyon noradrenalinin kardiyak etkinliğini değiştirebilmektedir<sup>9</sup>. Uzun süreli noradrenalin infüzyonuna ikincil kardiyak myositlerde apoptoz indüklenebilmekte ve direkt toksik etki gelişebilmektedir<sup>10</sup>. Hastaların yaş, renal ve hepatic fonksiyonları gibi faktörlere göre noradrenalin cevabında belirgin farmakokinetik değişiklikler gözlenmektedir. Noradrenalin etki süresi hızlı bir ajan olup, yarılanma ömrü 2-6,8 dakikadır<sup>11</sup>. Noradrenalin'in doz aralığı oldukça geniş olup, genellikle 0,01-2 mcg/kg/dakika doz aralığında kullanılmaktadır. Potent bir vazokonstriktör olan noradrenalinin bu etkisi doz bağımlıdır. Özellikle yeterli volüm replasmanı yapılmamış hastalarda yüksek dozlarda kullanıldığında, vazokonstriktif etkinliğinden dolayı renal, splenik ve periferal kan akımını azaltabilmektedir<sup>12</sup>.

## Adrenalin

Adrenalin, adrenal medüller glanddan salınan temel adrenerjik hormondur.  $\alpha$ ,  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörler üzerinde potent uyarıcı etkinliğe sahiptir. Adrenalinin  $\alpha$  adrenerjik reseptörler üzerinden gösterdiği temel etki arteriyal ve venöz vazokons-

triksiyondur. Adrenalin sistolik kan basıncını arttırmakla birlikte,  $\beta$ -2 adrenerjik reseptör aktivasyonu nedeniyle vazodilatasyona da sebep olmaktadır. Bu nedenle, diyastolik kan basıncı üzerine etkisi silik olup noradrenaline göre ortalama arteriyal basınç üzerine olan etkisi daha azdır<sup>8</sup>.  $\beta$ -1 adrenerjik reseptörler üzerinden gösterdiği etkiyle kalp hızını artırır ve inotropik etkinlik gösterir. Adrenalinin  $\beta$  adrenerjik reseptörler üzerine olan etkisi noradrenaline göre daha fazladır. Bu nedenle, kardiyak fonksiyonlar üzerine olan uyarıcı etkisi noradrenaline göre daha fazladır. Adrenalinin, düşük dozlarda  $\beta$  adrenerjik etkinliği ön plandayken yüksek dozlarda  $\alpha$  adrenerjik etkinlik ön plana çıkmaktadır<sup>7</sup>. Adrenalin,  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik etkilerinin kombinasyonu ile kalp debisini artırır. Bununla birlikte, ventriküler gevşemeyi kolaylaştırarak ve koroner kan akımını artırarak kardiyak iş yükü ve myokardın oksijen tüketimini artırır<sup>8,13</sup>. Noradrenaline kıyasla, adrenalin ilişkili taşikardi ve aritmi görülme sıklığı daha fazladır<sup>14</sup>. Adrenalinin doz aralığı oldukça geniş olup, genellikle 0,05-0,2 mcg/kg/dakika doz aralığında kullanılmaktadır. Belirlenmiş maksimal doz olmamakla birlikte, özellikle yüksek dozlarda direk metabolik etkilerinden dolayı ve/veya vazokonstriksiyona ikincil doku hipoksisinden ötürü hiperlaktatemiye ve splenik hipoperfüzyona sebep olabilmektedir<sup>15</sup>. Adrenalinin hiperlaktatemiye sebep olmasındaki bir diğer önemli sebep; hepatosplenik laktat klirensini azaltması ve laktat/pirüvat oranını arttırmasıdır<sup>16</sup>.  $\alpha$  adrenerjik etkinliğinden ötürü glukoneogenez ve glukojenolizisi arttırarak ve insülin salınımını azaltarak hiperglisemiye sebep olabilir<sup>11</sup>.

## Dopamin

Dopamin, santral ve periferik sinir sisteminden salınan bir nörotransmitter olup noradrenalinin biyolojik öncülüdür<sup>17</sup>. Dopamin temel etkisini, dopaminerjik, kardiyak  $\beta$ -1 adrenerjik ve vasküler  $\alpha$  adrenerjik olmak üzere üç reseptör üzerinden gösterir. Etki mekanizması kesin olarak tanımlanmış olan beş adet dopaminerjik reseptör ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ) vardır.  $D_1$  ve  $D_5$  reseptörleri, adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırarak benzer etkinlik gösterirler.  $D_2$ ,  $D_3$  ve  $D_4$  reseptörleri ise adenilat siklaz enzimini inhibe ederek, cAMP oluşumunu azaltarak tam ters etkinlik göstermektedir. Dopaminin; dopaminerjik,  $\alpha$ -adrenerjik ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörler üzerine olan etkisi doz bağımlıdır<sup>18</sup>. En düşük doz aralığında (0,2-0,4 mcg/kg/dakika), ilk olarak  $D_2$  reseptörleri aktive olur. Vasküler  $D_2$  reseptörlerinin uyarılması; myokard, renal, mezenter ve serebral vasküler yatakta vazodilatasyona sebep olur. Görece daha yüksek infüzyon dozlarında (0,5-3 mcg/kg/dakika) ise  $D_1$  reseptörleri aktive olmaktadır.  $D_1$  reseptörleri üzerinden ılımlı natriüretik etki izlenir<sup>19</sup>. 5-10 mcg/kg/dakika aralığındaki dozlarda  $\beta$ -1 adreno reseptörler üzerine olan etki ön plana geçer ve kardiyak kontraktile ve kalp hızında artış meydana gelir. 10 mcg/kg/dakika ve daha yüksek dozlarda ise baskın etkinlik  $\alpha$  adreno reseptörler üzerinden izlenir<sup>17</sup> ve gözlenen temel etki vazokonstriksiyondur. Düşük dozlarda (<5 mcg/kg/dakika) dopaminin temel etkisi renal, mezenter, koroner ve serebral damarlarda vazodilatasyondur, kan basıncı üzerine etkisi minimaldir<sup>9</sup>. 5-10 mcg/kg/

dakika aralığındaki dozlarda, temel etkinlik kardiyak inotropi ve kronotropidir. Bu doz aralığında sistolik kan basıncı artarken diyastolik kan basıncı etkilenmez. > 10 mcg/kg/dakika'dan yüksek dozlarda dopaminin sebep olduğu temel etki arteriyal ve venöz vazokonstriksiyon olup; bunun sonucunda arteriyal kan basıncı, venöz dönüş ve kardiyak dolum basınçları artmaktadır. Yüksek dozlarda dopaminin etkinliği noradrenaline benzerdir<sup>8</sup>. Her ne kadar dopaminin doz bağımlı etkileri tanımlanmış olsa da; ilaç absorpsiyonu, dağılımı, klirensi ve endojen dopamin düzeyi gibi faktörlerin de etkisiyle doz bağımlı beklenen etkinlik farklılık gösterebilmektedir<sup>20,21</sup>. Bu nedenle doz aralığı ve beklenen etkinlik arasında tam bir uyum gözlenmeyebilir. Geçmişte düşük doz dopaminin (<5 mcg/kg/dakika), renal vazodilatasyona sebep olarak renal kan akımı ve diürezi arttıracığı düşünülerek, kritik hastalarda renal koruyucu etkinlik amacıyla kullanımı klinik pratikte uygulanmıştır<sup>22,23</sup>. Ancak, sonrasında yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalarda<sup>24</sup> düşük doz dopaminin renal fonksiyonda iyileşme ve akut böbrek yetmezliğini önlemede bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca, başka bir randomize kontrollü çalışmada<sup>25</sup> ise düşük doz dopamin tedavisinin renal fonksiyonu iyileştirmeye bir katkı sağlamadığı gibi renal perfüzyonu bozduğu gösterilmiştir. Günümüzde, 'düşük doz dopamin tedavisi' ve 'renal doz dopamin' uygulaması klinik pratikte önerilmemektedir<sup>26</sup>. Katekolominerjik ajanların hepsinde taşikardi ve aritmi izlenme sıklığı artmakla birlikte, dopamin kullanımında bu yan etkilerin görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir<sup>1,27</sup>. Ayrıca dopamin, myokardın oksijen tüketiminde artışa neden olmaktadır<sup>11</sup>.

## Dobutamin

Dobutamin, yapısal olarak isoproteronolden türetilmiş sentetik bir moleküldür. Dobutaminin temel etkilediği adrenoseptör  $\beta$ -1 olup,  $\beta$ -2 adrenoseptör üzerine de etkisi vardır. Ancak  $\beta$ -1 adrenoseptör etkinliği,  $\beta$ -2 adrenoseptör etkinliğine göre yaklaşık üç kat fazladır.  $\alpha$  adrenoseptör üzerinde ise rasemik etkinlik gösterir. (-) isomer  $\alpha$  agonist etki gösterirken, (+) isomer  $\alpha$  antagonist etki göstermektedir<sup>11</sup>. Dobutamin  $\alpha$  ve  $\beta$ -1 adrenoseptörler üzerinden etki ederek kardiyak kontraktiliteyi artırır<sup>28</sup>. Arteriyal dolaşımda  $\beta$ -1 adrenoseptör etkinliği  $\alpha$  adrenoseptör etkinliğine göre daha baskın olması nedeniyle ılımlı vazodilatasyona sebep olur. Bununla birlikte, küçük kapasitans damarlarda  $\alpha$  adrenoseptör etkinliğinin,  $\beta$ -1 adrenoseptör etkinliğine göre baskın olmasından ötürü, sistemik venöz yatakta vazokonstriksiyonu indükleyerek kardiyak debi ve venöz dönüşte artışa sebep olur<sup>17,29,30</sup>. Dobutamin direkt olarak myokard kontraktilitesini artırarak, art yükü azaltarak ve venokonstriksiyon yaparak kuvvetli inotropik etkinlik gösterir<sup>28,31,32</sup>. Kronotropik etkinlik ise görece hafiftir. Dopaminden farklı olarak, dobutamin kardiyak dolum basınçlarını azaltır ve dopamine kıyasla kalp debisinde daha fazla artışa sebep olur<sup>33</sup>. Dobutamin myokardın oksijen tüketimini arttırmakla birlikte, myokard perfüzyonunda artışa sebep olur. Bu etki dopaminden farklıdır<sup>34</sup>. Dobutaminin etkisi hızlı başlangıçlıdır ve yarı ömrü kısadır (2 dakikadan daha az)<sup>1</sup>. Dobutaminin doz aralığı oldukça geniştir. Belirlenmiş bir maksimal doz olmamakla birlikte sıklıkla kullanılan doz

aralığı 2-20 mcg/kg/dakikadır. <5 mcg/kg/dakika dozlarda dobutaminin net etkisi hafif vazodilatasyondur. 5-15 mcg/kg/dakika aralığındaki dozlarda kardiyak kontraktileti artırıcı etkisi ön plana geçerken,  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin damar düz kası üzerine olan zıt etkilerinden dolayı periferik vasküler direnç çok etkilenmez. >20 mcg/kg/dakika dozlarda ise vazokonstriktör etkinlik ön plana geçmektedir<sup>3</sup>. Dobutamin tedavisine başlangıçtan birkaç gün sonra tolerans gelişebilmektedir. Dobutamin kullanımıyla, dozdan bağımsız olarak ciddi aritmi gelişme riski artmaktadır<sup>35</sup>.

### Vazopressin Analogları

Vazopressin fizyolojik olarak hipotalamusta sentezlenen, arka hipofiz bezinde depolanan ve plazma osmolaritesindeki artış/hipotansiyon, ağrı, bulantı ve hipoksi ile salınımı indüklenen peptid yapıda bir hormondur. Vazopressin arka hipofiz bezi dışında kalpte ve adrenal bezde de sentezlenmektedir. Vazopressin hem vazokonstriksiyon hem de antidiüretik etkinlik gösteren vazoaktif bir ajandır. Vazopressin  $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$ ,  $V_2$  reseptörleri üzerinden sırasıyla; vazokonstriktif etki, ACTH salınımında artış ve antidiüretik etkinlik göstermektedir. Vazopressin  $V_1$  reseptörleri üzerinden damar düz kaslarında kontraksiyona sebep olurken aynı zamanda endojen ve eksojen katekolominlere olan duyarlılığı da arttırmaktadır<sup>17,36</sup>. Bir diğer etkisi de damar düz kasında nitrik oksit üretimini ve  $K^+$ -ATP kanalını inhibe etmesidir<sup>37</sup>. Tüm bu etkilerle birlikte, vazopressin kan basıncını arttırmaktadır. Sağlıklı bireylerde, endojen vazopressin seviyesi oldukça düşüktür ve vazokonstriktör etkinlik siliktir. Septik şokun erken evrelerinde vazopressin düzeyinin oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir<sup>17,38</sup>. Bu nedenle uzamış septik şokta göreceli vazopressin eksikliğinden söz edilebilir. Uzamış septik şokta görülebilen göreceli vazopressin eksikliğinin sebebinin hipofiz bezindeki vazopressin depolarında azalma olması ve/veya nitrik oksitin etkisiyle hipotalamo-hipofizer aksta vazopressin üretiminin azalması olduğu düşünülmektedir<sup>36,38</sup>. Vazopressinin koroner ve serebral damarlar üzerine olan vazokonstriktör etkinliği katekolominlere göre daha azdır. Kalp debisi üzerine olan etkisi doz bağımlı olarak sistemik vasküler rezistansı arttırması ve vagal tonusda refleks artışa sebep olması nedeniyle nötraldir veya negatiftir<sup>3</sup>. Vazopressinin yarı ömrü kısa olup, ortalama 6 dakikadır. Vazopressin genel olarak 0,01-0,04 U/dakika doz aralığında kullanılmakla birlikte septik şokta 0,03-0,04 U/dakika olarak sabit dozda kullanımı daha yaygındır<sup>8,11</sup>. Vazopressinin yüksek dozlarda ve uzun süreli infüzyonunda; periferik iskemi, nekroz, kalp debisinde azalma ve splenik kan akımında azalma gibi yan etkilere sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>39,40</sup>.

Terlipressin, vazopressinin sentetik analogudur. Terlipressinin  $V_1$  reseptörü üzerine olan etkinliği  $V_2$  reseptörü üzerine olan etkinliğine göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Vazopressinin ise  $V_1$  ve  $V_2$  reseptörleri üzerine olan etkinliği eşittir<sup>41</sup>. Terlipressinin yarı ömrününün 4-6 saat aralığında olması nedeniyle infüzyon yerine aralıklı puşe olarak uygulanması önerilmektedir. Aralıklı uygulamada 1 veya 2 mg dozunda kullanımı önerilmektedir. İnfüzyon şeklinde uygulanıldığında ise tercih edilen doz aralığı

20-160 mcg/saat'dir. Refrakter septik şokta terlipressin kullanımı ortalama arteriyel basıncı belirgin olarak artırır ve bu etki vazopressine benzerdir<sup>41,42</sup>. Ancak terlipressin, vazopressine kıyasla kardiyak indeksi daha fazla düşürmekte ve oksijen tüketiminde daha fazla artışa sebep olmaktadır<sup>43</sup>.

### Fenilefrin

Fenilefrin sadece  $\alpha$  adrenerjik etkinlik gösteren bir vazoaktif ilaçtır. Fenilefrin kullanımının en önemli avantajı taşikardiye sebep olmamasıdır ancak periferik rezistanstaki belirgin artış nedeniyle kalp debisinde önemli ölçüde azalmaya sebep olabilir<sup>17</sup>. Fenilefrinin kalp hızı üzerine belirgin etkisi yoktur<sup>44</sup>. Fenilefrinin doz aralığı 0,1-1 mcg/kg/dakika olup, yüksek dozlarda aşırı vazokonstriksiyon, doku iskemisi ve hepatosplenik vasküler yatakta hipoperfüzyon yapabileceği akılda tutulmalıdır<sup>2</sup>. Ülkemizde sadece fenilefrin içeren, intravenöz yoldan uygulanabilen bir preparat bulunmamaktadır.

### Levosimendan

Levosimendan, myokardın kalsiyuma duyarlılığını artırarak inotropik etkinlik göstermektedir. Levosimendanın etkisiyle, vasküler düz kasta ATP duyarlı potasyum kanalları açılmakta ve vazodilatasyon gerçekleşmektedir. Levosimendanın 24 saatlik infüzyonu sonucu bir haftaya kadar uzayan etkinlik izlenmektedir<sup>9</sup>. Sepsis ve septik şokta, myokardiyal depresyon sıklıkla izlenmekte olup, levosimendan kullanımı fayda sağlayabilir. Ancak, levosimendanın en önemli yan etkisi vasoplejidir. Sepsisin fizyopatolojisi düşünüldüğünde, olası yan etkilerinden dolayı septik şokta levosimendan kullanımı tartışmalıdır.

### Milrinon

Milrinon, fosfodiesteraz-3 (PDE-3) inhibitörüdür. Sıklık adenozin monofosfat yıkımını engelleyerek, intraselüler kalsiyumda artışa yol açar ve kardiyak kontraktiliteyi artırır. Fosfodiesteraz blokajı, sistemik ve pulmoner vasküler düz kaslarda vazodilatasyona yol açmaktadır. Adrenerjik etkileri olmaması nedeniyle  $\beta$  blokör alan hastalarda ve ileri düzeyde kalp yetmezliği olan hastalarda tercih edilmektedir. Vazodilatasyona yol açması nedeni ile belirgin hipotansiyonu olan hastalarda kullanılmasından kaçınılmalıdır<sup>45</sup>. Vasoplejiye sebep olarak, septik şok hastalarında refrakter hipotansiyon ve şok tablosuna sebep olabilmektedir. İntravenöz bolus (25-75 mcg/kg) sonrasında devamlı infüzyon (0,375-0,75 mcg/kg/dakika) olarak uygulanmaktadır. Milrinonun yarı ömrü 3-6 saat arasında değişmektedir.

### Anjiotensin-2

AT-2 otokrin, endokrin, parakrin ve intrakrin etkinliği olan bir hormondur. AT-2 üretimi, efektif dolaşım hacminin azalmasına ikincil olarak renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucu indüklenmektedir. Renin dolaşımında an-

jiyotensinojen'i anjiyotensin-I'e (AT-1) dönüştürmekte ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ise AT-1'i AT-2'ye dönüştürmektedir. AT-2 temel etkisini anjiyotensin-1 reseptörü üzerinden göstererek, arter ve venlerde direkt vazokonstriksiyona sebep olarak kan basıncını artırır. Ayrıca ACTH, antidiüretik hormon (ADH) ve aldosteron salınımını artırarak sodyum ve su retansiyonuna sebep olmaktadır. Etki süresi oldukça kısadır. Dolaşımdaki yarı ömrü 30 saniyedir, dokularda ise 15 dakikaya kadar etkinlik göstermektedir<sup>46</sup>.

Septik şokta kullanılmakta olan bazı önemli vazoaaktif ilaçların dozu, reseptör aktivitesi ve hemodinamik etkileri **Tablo 15.3**'de özetlenmiştir.

**Tablo 15.3** Septik şokta kullanılan vazoaaktif ilaçların dozu, reseptör aktivitesi ve hemodinamik etkileri

Vazoaaktif İlaç	Doz	Reseptör Aktivitesi *	Hemodinamik Etki
Noradrenalin	0,01-2 mcg/kg/dakika	$\alpha$ -1: ++++ $\beta$ -1: ++ $\beta$ -2: +	KD: $\leftrightarrow$ OAB: $\uparrow\uparrow$ KH: $\uparrow$
Adrenalin	0,05-0,2 mcg/kg/dakika	$\alpha$ -1: ++ - ++++ $\beta$ -1: ++++ $\beta$ -2: + - +++	KD: $\uparrow\uparrow$ OAB: $\uparrow\uparrow$ KH: $\uparrow\uparrow$
Dopamin	5-20 mcg/kg/dakika	$\alpha$ -1: + - +++ $\beta$ -1: + - +++ $\beta$ -2: +- ++	KD: $\uparrow$ OAB: $\uparrow$ KH: $\uparrow\uparrow$
Dobutamin	2-20 mcg/kg/dakika	$\alpha$ -1: + $\beta$ -1: ++++ $\beta$ -2: ++	KD: $\uparrow\uparrow$ OAB: $\leftrightarrow$ KH: $\uparrow$
Vazopressin <sup>a</sup>	0,02-0,04 U/dakika	$\alpha$ -1: Etkinlik yok $\beta$ -1: Etkinlik Yok $\beta$ -2: Etkinlik yok	KD: $\downarrow$ OAB: $\uparrow$ KH: $\leftrightarrow$
Terlipressin <sup>a</sup>	20-160 mcg/saat		
Fenilefrin	0,1-1 mcg/kg/dakika	$\alpha$ -1: ++++ $\beta$ -1: Etkinlik yok $\beta$ -2: Etkinlik yok	KD: $\downarrow$ OAB: $\uparrow$ KH: $\leftrightarrow$
Anjiyotensin-2 <sup>b</sup>	20-200 ng/kg/dakika	$\alpha$ -1: Etkinlik yok $\beta$ -1: Etkinlik yok $\beta$ -2: Etkinlik yok	KD: $\downarrow$ OAB: $\uparrow$ KH: $\leftrightarrow$
Milrinon <sup>c</sup>	0,25-0,75 mcg/kg/dakika	$\alpha$ -1: Etkinlik yok $\beta$ -1: Etkinlik yok $\beta$ -2: Etkinlik yok	KD: $\uparrow\uparrow$ OAB: $\downarrow/\leftrightarrow$ KH: $\uparrow$

\* +: Düşük agonist etki, ++++ : Yüksek agonist etki, KD: Kalp debisi, OAB: Ortalama arter basıncı, KH: Kalp hızı

<sup>a</sup>Vazopressin ve terlipressin  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörlere etki etmez, etkinliğini vazopressin reseptörü üzerinden gösterir.

<sup>b</sup>Anjiyotensin-2  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörlere etki etmez, etkinliğini anjiyotensin reseptörü üzerinden gösterir.

<sup>c</sup>Milrinon,  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörlere etki etmez, etkinliğini fosfodiesteraz-3 inhibitörü üzerinden gösterir.



## Vazoaktif İlaçların Mikrodolaşım Üzerine Etkileri

Ortalama arter basıncı (OAB) otoregülatuar eşiğin (60-65 mmHg) altına düştüğünde, organ perfüzyonu basınç bağımlı hale gelir. Bu durumdaki septik şok hastalarında, vazopressörlerle OAB'yi arttırmak mikrosirkulatuvar akımı da arttırmaktadır<sup>47</sup>. Bununla birlikte otoregülasyon eşiğinin üstündeki OAB'da, vazopressörlerin kullanımı aşırı vazokonstriksiyona sebep olarak mikrosirkülasyonu kötü yönde etkileyebilmektedir<sup>15</sup>. Septik şokta, OAB'nin  $\geq 65$  mmHg üzerinde tutacak şekilde artan dozlarda noradrenalin kullanımının mikrosirkülasyon üzerine etkisi; bazal mikrosirkulatuvar durum, eşlik eden hastalıklar ve diğer faktörlere bağlı önemli bireysel farklılıklar göstermektedir<sup>48,49</sup>. Vazopressin ve analogları da, noradrenaline benzer şekilde mikrosirkülasyon üzerinde bireysel farklılık göstermektedir<sup>50</sup>. Septik şoktaki hastalarda fenilefrin kullanımı, mikrosirkülasyonu kötü yönde etkilemektedir<sup>51</sup>. Dobutamin, makrosirkülasyon üzerindeki etkilerinden bağımsız ve tam olarak açıklanamayan mekanizmalarla mikrosirkülasyonu iyileştirmektedir<sup>52</sup>. Ancak yüksek dozlarda kullanıldığında dobutamin mikrosirkülasyon üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir<sup>53</sup>. Levosimendan ve PDE-3 inhibitörleri, hayvan çalışmalarında olumlu sonuçlar vermiş olsa da insanlar üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır<sup>54</sup>. Klinik pratikte refrakter şokta OAB'yi noradrenalin vb. vazopressör tedavilerle arttırmanın mikrosirkülasyonu da iyileştirdiği düşünülse, optimal dozun belirlenmesinde bireyselleştirilmiş tedavinin en iyi sonuç vereceği unutulmamalıdır.

Vazoaktif ilaçların temel etki yerleri kardiyovasküler sistem olmakla birlikte; metabolik, immün ve endokrin sistem üzerine etkileri de unutulmamalıdır.

## Vazoaktif İlaçların Metabolik Sistem Üzerine Etkileri

$\alpha$  adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla birlikte, pankreastan insülin salınımı azalmakta ve adipoz dokularda lipoliz inhibe olmaktadır<sup>9,13</sup>.  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla birlikte, karaciğerde glukoz sentezi ve glukojenolizis artmaktadır. Ayrıca,  $\beta$  adrenerjik stimülasyonla birlikte iskelet kaslarında glukojenolizis ve laktat üretimi de artmaktadır<sup>55</sup>. Adrenalin infüzyonunda, noradrenalin infüzyonuna kıyasla laktat artışı ve pH'da düşme daha belirgin olarak izlenmektedir<sup>14,56</sup>.

## Vazoaktif İlaçların Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Dopamin,  $D_2$  reseptörleri üzerinden ön hipofiz bezi ve hipotalamik median eminens'e etki ederek ön hipofiz hormonlarının (Prolaktin, Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH), Büyüme Hormonu, Luteinizan Hormon) hemen hemen hepsinin serum konsantrasyonlarında azalmaya sebep olur<sup>57</sup>. Dopamin, tiroid stimülan hormon (TSH) salınımını baskılayarak ve tiroksin, tri-iyodo-tiroksin düzeylerini azaltarak düşük  $T_3$  sendromuna sebep olmaktadır. Vasopressin ise  $V_1$  reseptörleri üzerinden adrenal korteksten kortizol salınımını etkilerken,  $V_1$  reseptörleri üzerinden hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek ACTH salınımını düzenlemektedir<sup>58</sup>.

## Vazoaktif ilaçların İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Sepsiste antijen sunumunda, T- B hücre ve doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre aracılı immünitede sorunlar sık görülmektedir. Bunun dışında immünglobulin düzeylerinde düşüş, nötrofil fonksiyonlarında bozulma, kompleman tüketiminde artış ve hipersitokinemi immün sistemde görülen diğer değişimlerdir<sup>59</sup>. Yapılan çalışmalarda katekolominlerin, sepsis ilişkili immün hasarı arttırdığı gözlenmiştir<sup>60</sup>. Dopamin, prolaktin ve dehidroepiandrosteron sülfatın serum düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır. Bunun etkisiyle, lenfosit sayısında azalma meydana gelmektedir<sup>9</sup>. Dopaminin T hücreleri üzerine olan etkisi komplekstir. Dopamin, aktive T hücrelerini inhibe ederken, istirahat halindeki T hücrelerini aktive etmektedir<sup>61</sup>. Adrenalin ve noradrenalin ise, endotoksinlerin sebep olduğu proinflamatuvar sitokin salınımını azaltırken, antiinflamatuvar sitokin salınımını ve bakteriyel çoğalmayı arttırmaktadır<sup>62</sup>. Vazopressin, plazma sitokin düzeylerinde noradrenaline göre daha belirgin bir azalmaya sebep olmaktadır<sup>63</sup>. Levosimendan, polimorf nükleer lökositlerin ortaya çıkardığı oksidatif hasarı azaltmakta ve immünomodülatuar - antiapoptotik etkinlik göstermektedir<sup>64</sup>.

Vazoaktif ilaçların metabolik, endokrin ve immün sistem üzerine etkileri Tablo 15.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 15.4** Vazoaktif ilaçların metabolik, endokrin ve immün sistem üzerine etkileri

Metabolik Etkiler	Endokrinolojik Etkiler	İmmünolojik Etkiler
İnsülin salınımında azalma ( $\alpha$ -adrenerjik stimülasyon)	Ön hipofiz hormonlarının serum düzeyinde azalma (Dopamin)	Aktive T hücrelerinin inhibisyonu (Dopamin)
Lipolizde azalma ( $\alpha$ -adrenerjik stimülasyon)	TSH sekresyonunda azalma (Dopamin)	Proinflamatuvar sitokin salınımında azalma (Noradrenalin ve adrenalin)
Hepatik glukoz üretiminde artış ve glukojenolizis ( $\beta$ -adrenerjik stimülasyon)	Hipotalamo-hipofizer aks üzerinden ACTH ve kortizol salınımının düzenlenmesi (Vazopressin)	Antiinflamatuvar sitokin salınımında artma (Noradrenalin ve adrenalin)
İskelet kasında glukojenolizis ve laktat üretiminde artış ( $\beta$ -adrenerjik stimülasyon)		Bakteriyel çoğalmada artış (Noradrenalin ve adrenalin)

## Vazoaktif İlaçların Yan Etkileri

Vazoaktif ilaçların aritmojenik, vasküler ve metabolik ciddi yan etkileri vardır. Bu sebeple, bir vazoaktif ilaç kullanıldığında mümkün olan en kısa sürede tedavinin kesilmesi, gerekli olan en düşük dozda kullanılması önem arz etmektedir. Vazoaktif ilaçlara bağlı en sık gözlenen yan etki aritmidir. Noradrenalin ve vazopressinin aritmojenik etkisi dopamin, dobutamin, adrenalin ve levosimendana kıyasla daha azdır<sup>9</sup>.  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler ve vazopressin reseptörünün uyarılması sonucu aşı-

rı vazokonstriksiyon gelişebilmekte ve bu durum cildi, mesenterik-renal-koroner damarları etkileyerek doku ve organlarda iskemiye sebep olmaktadır<sup>65</sup>. Vasküler komplikasyonlar arasında en sık izlenen renal ve splenik hipoperfüzyondur<sup>1</sup>. Adrenalinin, dopamin ve noradrenaline göre splenik perfüzyonu daha çok bozduğu gösterilmiştir<sup>65</sup>. Vazopressin ve fenilefrin ise noradrenaline kıyasla mezenterik perfüzyonu daha çok bozmaktadır<sup>51</sup>. Serebrovasküler komplikasyonlar içinde en önemlileri inme ve santral sinir sistemi kanamasıdır<sup>66</sup>. Serebrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından en önemli risk faktörleri, ilaç dozlarının titrasyonunda hızlı değişiklik yapılması ve hastada koagülopati varlığıdır. Vazoaktif ilaçlar myokardın oksijen tüketimini artırdığı için akut koroner sendrom, vazoaktif ilaçların görece sık yan etkilerinden biridir. Ekstremitelerde iskemi gelişmesi de bir diğer vasküler komplikasyondur. Metabolik yan etki profiline bakıldığında; laktik asidoz özellikle adrenalin olmakla birlikte noradrenalin ve vazopressin kullanımında, insülin direnci ve hiperglisemi adrenalin ve noradrenalin kullanımında, hipokalemi dobutamin ve levosimendan kullanımında, hiponatremi ise vazopressin kullanımında görülebilmektedir<sup>9</sup>. Vazoaktif ilaç uygulaması esnasında tercihen santral venöz yol kullanılmalıdır. Santral venöz yol sağlanamadığında kısa süreli olarak periferik venöz yol da güvenle kullanılabilir<sup>67</sup>. Periferik venöz yol kullanılırken, ilacın damar dışına kaçmamasına dikkat edilmesi gerekmektedir. İlaç ekstrasvazyonu sonucunda doku nekrozuna kadar ilerleyecek komplikasyonlar gelişebilir. Bununla birlikte, santral venöz yol sağlanması ve sonrasında da pnömotoraks, arter ponksiyonu, kanama, derin ven trombozu ve katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Yakın zamanda yapılmış olan bir meta-analizde periferik venöz yoldan vazoaktif ilaç kullanımına bağlı komplikasyon izlenme sıklığı düşük olarak saptanmıştır (%1,8)<sup>68</sup>. Popliteal ve antekübital fossa'nın distalinden açılan periferik venöz yollardan vazoaktif ajanlar uygulandığında ve vazoaktif ajanların infüzyonu 24 saatten uzun süre periferik venöz yoldan yapıldığında lokal komplikasyonlar daha sık görülmektedir.

## Sepsiste Vazoaktif İlaç Tedavisi

Sepsiste vazodilatasyon, kapiller kaçakta artış ve venöz dönüşte azalmaya bağlı efektif kan dolaşım hacmi azalmaktadır. Bu hemodinamik değişikliklerden dolayı doku perfüzyonu bozulmakta ve organ disfonksiyonu gelişmektedir. Sepsis ve septik şokta resüsitasyonun temel hedefi intravasküler volümü arttırmak, dokulara oksijen sunumunu arttırmak ve organ disfonksiyonunu geriye döndürmektir<sup>69</sup>. Sepsiste yeterli sıvı replasmanına rağmen vasküler sempatik tonusun kaybı, vazodilatasyon, nöro-hormonal bozukluklar, myokardiyal depresyon, mikrosirkülatuar disregülasyon ve mitokondriyal disfonksiyona bağlı devam eden hipotansiyon ve doku hipoperfüzyonu görülebilmektedir. Bu noktada, vazoaktif ilaçlar OAB'yi ve kalp debisini arttırarak dokulara oksijen sunumunu düzeltmede kullanılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle diyastolik hipotansiyonun belirgin olduğu 'preload' bağımlı septik şok

hastalarında sıvı tedavisi ile birlikte, erken noradrenalin infüzyonu başlanmasının venöz dönüşü daha hızlı ve daha etkin bir şekilde arttırarak hipotansiyonu düzeltmede daha etkin olduğu ve kümülatif pozitif sıvı dengesini azaltmak amacıyla kullanılabileceği akılda tutulmalıdır<sup>70</sup>. Septik şokta sıvı tedavisine yetersiz yanıt alınan hastalarda vazopressör tedavi başlanması genel olarak önerilen yaklaşım olmakla birlikte<sup>71</sup>, yetersiz yanıt kavramının hasta bazlı değişebileceği ve sıvı yanıtının değerlendirme yöntemine göre farklılık gösterebileceği vazopressör tedavi başlama zamanı belirlenirken dikkate alınmalıdır. Derin hipotansiyon ve hipoperfüzyon tablosundaki hastalarda, sıvı tedavisi ile eş zamanlı vazopressör tedavi başlanması hipotansif geçirilen süreyi ve hayati organların hipoperfüzyon ile geçirdiği zamanı azaltmak ve aşırı sıvı yüklenmesinin önüne geçmek için önerilmektedir<sup>72</sup>. Resüsitasyon esnasında genellikle hedef değer olarak OAB kullanılmaktadır. Önerilen OAB hedefi  $\geq 65$  mmHg'dir<sup>71</sup>. Kronik hipertansif hastalarda bu hedef 80-85 mmHg'ye arttırılabileceği gibi<sup>73</sup>; yaşlı hastalar, son dönem kronik karaciğer hastaları, sistolik kalp yetmezliği olan hastalar gibi alt gruplarda daha düşük OAB hedefleri tolere edilebilmektedir. Yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada, kronik hipertansif septik şok hastalarında OAB için 80-85 mmHg aralığı hedeflendiğinde renal replasman tedavi ihtiyacında azalma olduğu saptanmıştır<sup>73</sup>. Ancak OAB'nin 80-85 mmHg tutulduğu hasta grubu ile OAB 65-70 mmHg tutulduğu hasta grubu kıyaslandığında mortalite, ventilatörden ayrı geçirilen gün sayısı ve total sıvı balansı arasında fark saptanmamıştır<sup>73</sup>. Bununla birlikte, yüksek OAB hedeflenerek uzun süreli yüksek doz vazopressör kullanımının mortalite ve ikincil organ hasarı gelişme riski üzerine faydası olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>74</sup>. Ayrıca, yüksek OAB hedeflendiğinde aritmi riskinde belirgin artış olduğu ve altı saatten daha uzun süre yüksek OAB hedeflerine göre vazopressör tedavi alan hastalarda mortalitenin artabileceği unutulmamalıdır<sup>75</sup>. Septik şokta, kronik hipertansiyon gibi hasta alt gruplarında hedef OAB değeri hala tartışmalıdır. OAB için hedef değer belirlenirken temel alınması gereken nokta; hayati organlardaki (beyin, kalp, böbrek) kan akımının otoregülasyonudur. Kan basıncı belirli bir kritik değerın altına düştüğünde, doku perfüzyonu da lineer olarak azalmaktadır. Bu kritik değer, organ sistemleri arasında ve farklı bireylerde değişiklik gösterebileceği için; bilinç durumu, idrar çıkışı ve laktat klirensi gibi parametrelere göre OAB değerleri kişiselleştirilerek belirlenmelidir<sup>76</sup>. Belirlenen OAB hedeflerine ulaşmak için kullanılacak vazoaaktif ilaçları belirlerken ve doz titrasyonu yaparken; aritmi, kardiyovasküler istenmeyen etkiler ve iskemi gibi yan etkilerde göz önünde bulundurulularak bir denge sağlanmalıdır.

Septik şok tedavisinde kullanılan vazoaaktif ajanlar karşılaştırıldığında; Noradrenalinin dopamine göre daha az mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>77</sup>. Noradrenalin ve adrenalin, vazopressin/terlipressin - fenilefrin kıyaslandığında mortalite farkı saptanmamıştır<sup>77</sup>.

Septik şokta, yeterli sıvı replasmanına rağmen OAB  $\leq 65$  mmHg olması halinde ilk tercih edilen vazoaaktif ilaç noradrenalindir<sup>71</sup>. Dünya genelinde septik şokta en çok kullanılmakta olan vazoaaktif ajan noradrenalindir<sup>78,79</sup>.

Septik şokta dopamin kullanımı sadece bradikardik hastalarla sınırlandırılmıştır<sup>71</sup>. Noradrenalin ve dopamin kıyaslandığında; noradrenalin kullanımı ile daha az aritmi gözlenmiş, kalp hızı daha düşük saptanmış ve sistemik vasküler rezistans indeksi daha yüksek saptanmıştır<sup>80</sup>.

Şok hastalarında yapılmış olan geniş, çok merkezli gözlemsel bir kohort çalışmada dopamin kullanılan hastalarda mortalite oranı, dopamin kullanılmayan hastalara göre hastalık şiddetinden bağımsız olarak yüksek saptanmıştır<sup>81</sup>. Şok hastalarında noradrenalin ve dopamin tedavisini kıyaslayan başka bir çalışmada ise; noradrenalin ve dopamin arasında mortalite açısından fark bulunmamakla birlikte, dopamin kullanılan grupta aritmi sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır<sup>27</sup>.

Noradrenalinin  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlere olan etkinliği  $\beta$ -adrenerjik etkinliğinden fazla olması nedeniyle, noradrenalin dopamine kıyasla hipotansiyonu daha etkin şekilde düzeltmekte ve daha az taşikardiye sebep olmaktadır<sup>27,82,83</sup>. Özellikle septik şokun hiperdinamik evresinde (vasküler tonus kaybı, yüksek kardiyak debi) reseptör etkinlikleri düşünüldüğünde noradrenalin, dopamine kıyasla hemodinamik ve metabolik bozuklukları geriye döndürmede daha etkindir<sup>84</sup>.

Adrenalin, fenilefrin ve vazopressin genellikle ikinci sırada tercih edilen ajanlardır<sup>71</sup>.

Şok tablosunun geri döndürülmesinde ve mortalite üzerinde noradrenalin ve adrenalin benzer etkinlik göstermektedir ve birbirlerine karşı bir avantajları yoktur<sup>85</sup>. Noradrenalin dobutamin ile kombine edildiğinde de adrenaline kıyasla 28 günlük mortalitede bir üstünlük sağlamamaktadır<sup>66</sup>. Ancak, adrenalin kullanımı noradrenaline kıyasla splanik kan akımında belirgin azalmaya ve belirgin hiperlaktatemiye sebep olmaktadır<sup>86</sup>. Yan etki profili adrenalinin septik şokta birinci tercih olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Adrenalinin septik şoktaki yeri noradrenalin ile OAB hedefine ulaşılamayan ve refrakter şok tablosundaki (noradrenalin  $\geq 0,5-1$  mcg/kg/dk) hastalarda noradrenalin tedavisine ek olarak kullanımı ile sınırlıdır<sup>40,71</sup>.

Dobutamin yeterli sıvı replasmanı ile hedef OAB'ye ulaşmış, düşük kardiyak indeks ve/veya düşük santral venöz oksijen saturasyonu olan ve uç organ hasarı devam eden septik şok hastalarında tercih edilebilecek bir inotropik ajandır<sup>69</sup>. Ancak, septik şok hastalarında yapılmış çalışmalarda dobutaminin oldukça değişken hemodinamik etkinliğe sahip olabileceği gösterilmiştir. Enrico ve ark. yapmış olduğu, 23 septik şok hastasını içeren bir çalışmada<sup>46</sup> hastaların neredeyse tamamında kalp debisi ve kalp hızı artarken yalnızca yarısında kalp atım hacim indeksinde bir artış saptanmıştır. Ayrıca dobutamin sistemik vazodilatasyonu arttırarak hipotansiyona ve taşikardiye de sebep olabilmektedir. Dobutamin uzun süre kullanıldığında,  $\beta$ -1 adrenerjik reseptör duyarsızlığı nedeniyle taşifilaksi gelişebilmektedir<sup>87</sup>. Kestirilemeyen hemodinamik etkinlik ve hipotansiyonun derinleşme riskinden dolayı septik şokta dobutamin kullanımı giderek daha az tercih edilmektedir<sup>57,60</sup>.

Septik şokta vazopressin kullanımı ile ilgili oldukça çok sayıda çalışma mevcuttur. Refrakter septik şokta tedaviye vazopressin eklenmesi genel olarak önerilen bir yaklaşımdır<sup>71</sup>. Refrakter septik şok kavramının kesin bir tanımı olmamakla birlikte,

genel olarak kabul edilen tanım geleneksel tedaviye dirençli şok tablosu mevcudiyeti ve/veya  $>0,5$  mcg/kg/dk'dan yüksek noradrenalin ihtiyacı olmasıdır<sup>88</sup>. 2021 yılında yayınlanmış olan en son "sepsiste sağkalım kampanyası" kılavuzunda, noradrenalin dozu  $0,25-0,5$  mcg/kg/dk'ya çıkıldığında tedaviye vazopressin eklenmesi önerilmektedir<sup>89</sup>. Her ne kadar ümit veren bir ajan olsa da, yapılmış çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışmada vazopressinin mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>43,90,91</sup>. Yapılmış olan bir çalışmada şok tablosunun daha hafif olduğu ( $<5$  mcg/dk noradrenalin infüzyonu alan) septik şok tablosundaki hastalarda, vazopressinin mortaliteyi azalttığı ve bu etkinin stres dozunda glukokortikoid kullanan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiş olsa da bu etki diğer çalışma sonuçlarıyla desteklenmemiştir<sup>90,92</sup>. Vazopressin kullanımıyla ilgili en önemli yan etki aşırı vazokonstriksiyona bağlı gelişen organ hipoperfüzyonu ve iskemik olaylardır. Ayrıca, vazopressin tedavisiyle birlikte, akut koroner sendrom sıklığında artış olduğuna yönelik şüpheler mevcuttur<sup>91</sup>. Septik şokta, vazopressin noradrenalin tedavisiyle OAB hedefine ulaşamayan hastalarda, noradrenalin dozunu azaltmak için ve OAB'yi yükseltmek için tedaviye  $0,03-0,04$  U/dakika sabit dozunda eklenebilir. Ancak septik şokta ilk seçeneğin ilaçlar arasında değildir. Mortalite üzerine etkisinin olmadığı ve potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir vazopressin analogu olan terlipressinde benzer şekilde noradrenalin tedavisine rağmen hemodinamik hedeflere ulaşamayan hastalarda kullanılabilir<sup>93</sup>. Siroz tanısıyla izlenen septik şok hastalarında yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, tek başına noradrenalin infüzyonuna göre noradrenalin ve terlipressin kombinasyon tedavisinin OAB  $>65$  mmHg hedefine ulaşmada üstünlüğünü ortaya koymuştur. Ancak terlipressin grubunda özellikle periferik siyanoz olmak üzere yan etki sıklığı daha fazla izlenmiştir<sup>94</sup>. Ancak yapılmış diğer çalışmalarda, tedaviye terlipressin eklenmesinin mortalite üzerine bir etkisi olmadığı ve iskemik komplikasyonları belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir<sup>95</sup>. Terlipressin vazopressine benzer oranda OAB'yi arttırmaktadır. Ancak, oksijen tüketiminde daha fazla artışa yol açmakta ve kardiyak indeksi daha fazla düşürmektedir<sup>41</sup>.

Fenilefrin potent bir vazokonstriktördür. OAB'yi arttırmakla birlikte kardiyak debiyi düşürür. Septik şokta fenilefrin kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Ayrıca septik şokta fenilefrin kullanımı noradrenaline kıyasla hepatosplenik perfüzyonu belirgin olarak azaltmakta ve renal fonksiyonları kötüleştirmektedir<sup>51</sup>. Mevcut dezanavtajlardan ötürü genel olarak septik şokta fenilefrin kullanımı önerilmemektedir.

Septik şokta son yıllarda üzerine yoğunlaşmış bir başka vazoaaktif ajan AT-2'dir. AT-2, "sepsiste sağkalım kampanyası"nın güncel kılavuzlarında yer alması da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yakın dönemde septik şokta kullanımı için ruhsatlandırılmıştır. Yapılmış çalışmalarda, noradrenaline ek olarak AT-2 kullanımının, septik şokta kan basıncını arttırdığı ve noradrenalin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir ve ciddi bir yan etki saptanmamıştır<sup>46,96</sup>. Ancak, rutin tedavi planında yeri olması için daha fazla çalışma sonucuna ihtiyaç duyulmaktadır.

Sepsis ve/veya septik şokta hemen hemen her zaman klinik tabloya taşıkardi eşlik etmektedir. Taşıkardiyle birlikte oksijen tüketimi artmakta ve sepsiste bozulmuş olan oksijen metabolizması daha da kötü etkilenmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak sepsis hastalarında kalp hızını düşürmenin klinik iyileşme sağlayacağı düşünülmektedir.

Yapılmış bazı çalışmalarda, kısa etkili kardiyoselektif bir beta blokör ( $\beta_1$  reseptör antagonisti) olan esmolölün; kalp hızını ve oksijen tüketimini azalttığı, kardiyak debiyi devam ettirdiği, diyastolik fonksiyon bozukluğunu düzelttiği ve noradrenalin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir<sup>97,98</sup>. Beta blokör kullanımının negatif kronotropik etkisinden dolayı şok tablosunu/hipotansiyonu derinleştirme ihtimali de göz önünde tutularak; septik şokta rutin bir tedaviden çok, klinik tabloya göre denenebilecek bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir.

Levosimendan; myokardın kalsiyuma duyarlılığını artırarak inotropik etkinlik göstermektedir. Sepsis ve septik şokta, myokardiyal depresyon sıklıkla izlenmekte olup; levosimendan kullanımı fayda sağlayabilir. Ancak, sepsiste izlenen vazodilatasyonu daha da artırarak hipotansiyona sebep olmasından dolayı septik şokta levosimendan kullanımı tartışmalıdır<sup>99</sup>.

Septik şok tedavisinde kullanılan farklı vazoaktif ilaçları karşılaştıran bazı çalışmalar ve önemli sonuçları **Tablo 15.5**'te özetlenmiştir.

"Sepsiste Sağlık Kampanyası" (SSC) kılavuzları dünya genelinde sepsis/septik şok tanı, tedavi ve yönetiminde en çok kullanılan kaynaktır. Yetişkin sepsis/septik şok hastaları ile ilgili güncel sepsis kılavuzu 2021 yılında yayınlanmıştır.

2021 SSC kılavuzunda yetişkin sepsis/septik şok tedavisinde vazoaktif ilaç kullanımını ile ilgili öneriler **Tablo 15.6**'da özetlenmiştir<sup>89</sup>.

**Tablo 15.5** Septik şokta kullanılan farklı vazoaktif ilaçları karşılaştıran önemli randomize klinik çalışmalar ve önemli sonuçlar

Çalışma	Hasta Sayısı	Önemli Sonuçlar
Annan ve ark. <sup>66</sup> , 2007	330	Adrenalin ile noradrenalin $\pm$ dobutamin karşılaştırıldığında mortalitede fark saptanmamış. Adrenalin kolunda laktat düzeyi daha yüksek ve pH daha düşük saptanmış.
Russell ve ark. <sup>100</sup> , 2008	780	Noradrenalin tedavisine vazopressin tedavisi eklendiğinde mortalitede azalma saptanmamış. Vazopressin kullanımının noradrenalin ihtiyacını azalttığı saptanmış.
De Backer ve ark. <sup>101</sup> , 2010	1679	Dopamin kullanılan hastalarda noradrenalin kullananlara göre artımı sıklığı ve mortalitede artış saptanmış.
Gordon ve ark. <sup>102</sup> , 2016	409	Vazopressin kullanımı ile böbrek yetmezliği izlenme sıklığı, renal replasman tedavi ihtiyacı ve mortalite oranlarında iyileşme saptanmamış
Khanna ve ark. <sup>96</sup> , 2017	344	Anjiyotensin-2'nin, dirençli vazodilatör şokta kan basıncını arttırdığı saptanmış

**Tablo 15.6** 2021 sepsis kılavuzunda sepsis/septik şokta yetişkin hasta yönetimi kılavuzu vazoaktif tedavi özeti<sup>89</sup>

Öneri	Kanıt Düzeyi
Noradrenalin ilk tercih edilecek vazopressördür.	Güçlü öneri, orta kanıt düzeyi
OAB'yi hedef değere taşımak için noradrenalin tedavisine vazopressin (0,03 U/dakika) veya adrenalin eklenebilir. Noradrenalin dozunu azaltmak için tedaviye vazopressin (0,03 U/dakika) eklenebilir.	Vazopressin için zayıf öneri, orta kanıt düzeyi Adrenalin için zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi
Alternatif vazopressör ajan olarak dopamin kullanımı sadece seçilmiş hastalarda düşünülebilir (taşiaritmi riski düşük ve bradikardik hastalar).	Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi
Renal koruma için düşük doz dopamin tedavisi önerilmemektedir.	Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi
Yeterli sıvı tedavisi ve vazopressör tedaviye rağmen devam eden hipoperfüzyon bulguları olan hastalarda dobutamin kullanılabilir (yeterli perfüzyon bulguları yakın takip edilmeli ve buna göre doz titrasyonu yapılmalı, taşiaritmi ve/veya hipotansiyon durumunda ilaç dozu azaltılmalı veya tedavi durdurulmalıdır).	Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi
İmkan dahilinde ise, vazopressör tedavi alan tüm hastalarda invaziv arteriyel kan basıncı takibi yapılmalıdır.	Zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi
Hipotansif hastalarda santral venöz yol sağlanana kadar vazoaktif ilaç tedavisi periferik venöz yoldan başlanabilir.	Zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi

## Sonuç

Sepsiste hastalığın başlangıcı ve seyri esnasında kardiyovasküler ve metabolik sistemde önemli değişiklikler izlenmektedir. Sepsis tablosunun başındaki kardiyak performans durumu ve hemodinamik tablo ile geç dönemdeki hemodinamik tablo birbirinden tamamen farklı olabilmektedir. Bu yüzden kullanılacak vazoaktif ajan seçilirken mevcut klinik tablo göz önünde bulundurulmalı ve zaman içinde farklı hemodinamik değişiklikler gelişebileceği göz önünde tutulmalıdır. Septik şokta vazopressör olarak noradrenalin birinci seçenek olmakla birlikte, hiçbir vazoaktif ajanın bir diğerine bariz üstünlüğü bulunmamaktadır. Yapılmış çalışmalarda birbirinden farklı ve zıt sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden vazoaktif ajan seçerken kullanılacak ilacın yan etki profili de göz önünde bulundurulmalıdır. Tek başına hipotansiyon varlığı vazoaktif ilaçların kullanımı için yeterli bir endikasyon değildir. Hastalarda hipotansiyon birçok nedene bağlı gelişebilir ve esas sorunun çözülmesi nedenin saptanarak düzeltilmesine bağlıdır. Vazoaktif ajanlar uygulanırken hastalar yakın olarak monitörize edilmeli hem klasik hemodinamik monitörizasyon uygulanmalı hem de doku oksijenasyonu parametreleri izlenmelidir. Tedavide amacın, hastanın kan basıncını yükseltmek değil, yeterli doku perfüzyonunu sağlamak olduğu unutulmamalıdır.



## Kaynaklar

1. Hollenberg, S.M., Vasoactive drugs in circulatory shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. 183(7): p. 847-855.
2. Jentzer, J.C., et al., Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 2015. 20(3): p. 249-260.
3. Overgaard, C.B. and V. Dzavik, Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. 118(10): p. 1047-1056.
4. Levitzki, A., From epinephrine to cyclic AMP. *Science*, 1988. 241(4867): p. 800-806.
5. Ruffolo, R., Structure and function of  $\alpha$ -adrenoceptors. *Pharmacol Rev*, 1991. 43: p. 475-505.
6. Goldberg, L.I., Dopamine—clinical uses of an endogenous catecholamine. *New England Journal of Medicine*, 1974. 291(14): p. 707-710.
7. Persichini, R., et al., Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Critical care medicine*, 2012. 40(12): p. 3146-3153.
8. Vincent, J.-L., et al., *Textbook of Critical Care E-Book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
9. Annane, D., et al., A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive care medicine*, 2018. 44(6): p. 833-846.
10. Communal, C., et al., Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the  $\beta$ -adrenergic pathway. *Circulation*, 1998. 98(13): p. 1329-1334.
11. Dalimonte, M.A., J.R. DeGrado, and K.E. Anger, Vasoactive agents for adult septic shock: an update and review. *Journal of pharmacy practice*, 2020. 33(4): p. 523-532.
12. Hollenberg, S.M., et al., Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *CRITICAL CARE MEDICINE-BALTIMORE-*, 2004. 32(9): p. 1928-1948.
13. Rivera, S.M. and A.G. Gilman, Drug invention and the pharmaceutical industry. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 2011: p. 3-16.
14. Myburgh, J.A., et al., A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 2008. 34(12): p. 2226-2234.
15. Boerma, E.C. and C. Ince, The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 2010. 36(12): p. 2004-2018.
16. Dünser, M.W., et al., Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Critical care*, 2009. 13(6): p. 1-7.
17. Parrillo, J.E. and R.P. Dellinger, *Critical care medicine e-book: principles of diagnosis and management in the adult*. 2018: Elsevier Health Sciences.
18. Goldberg, L.I., Dopamine and new dopamine analogs: receptors and clinical applications. *Journal of clinical anesthesia*, 1988. 1(1): p. 66-74.
19. Hilberman, M., et al., The diuretic properties of dopamine in patients after open-heart operation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1984. 61(5): p. 489-494.
20. MacGregor, D.A., et al., Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000. 92(2): p. 338-338.
21. Holmes, C.L., Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*, 2005. 11(5): p. 413-417.
22. Denton, M.D., G.M. Chertow, and H.R. Brady, "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney international*, 1996. 50(1): p. 4-14.
23. Carcoana, O.V. and R.L. Hines, Is renal dose dopamine protective or therapeutic? *Critical care clinics*, 1996. 12(3): p. 677-685.
24. Bellomo, R., et al., Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet (London, England)*, 2000. 356(9248): p. 2139-2143.
25. Lauschke, A., et al., 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney international*, 2006. 69(9): p. 1669-1674.
26. Marik, P., Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive care medicine*, 2002. 28(7): p. 877-883.

27. De Backer, D., et al., Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(9): p. 779-789.
28. Ruffolo Jr, R.R., The pharmacology of dobutamine. *The American journal of the medical sciences*, 1987. 294(4): p. 244-248.
29. Binkley, P.F., et al., Dobutamine increases cardiac output of the total artificial heart. Implications for vascular contribution of inotropic agents to augmented ventricular function. *Circulation*, 1991. 84(3): p. 1210-1215.
30. Kenakin, T.P., An in vitro quantitative analysis of the alpha adrenoceptor partial agonist activity of dobutamine and its relevance to inotropic selectivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1981. 216(2): p. 210-219.
31. Akhtar, N., et al., Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. *The American journal of cardiology*, 1975. 36(2): p. 202-205.
32. Butterworth IV, J.F., et al., Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 1992. 6(5): p. 535-541.
33. Shoemaker, W.C., et al., Comparison of Hemodynamic and Oxygen Transport Effects of Dopamine and Dobutamine in Critically Ill Surgical Patients. *Chest*, 1989. 96(1): p. 120-126.
34. Fowler, M., et al., Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: Greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine. *Circulation*, 1984. 70(3 Pt 2): p. 1103-111.
35. Unverferth, D.V., et al., Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *The American journal of medicine*, 1980. 69(2): p. 262-266.
36. Holmes, C.L., et al., Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*, 2001. 120(3): p. 989-1002.
37. Abboud, F., et al., Role of vasopressin in cardiovascular and blood pressure regulation. *Journal of Vascular Research*, 1990. 27(2-5): p. 106-115.
38. Landry, D.W., et al., Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 1997. 95(5): p. 1122-1125.
39. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive care medicine*, 2008. 34(1): p. 17-60.
40. Beale, R.J., et al., Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Critical care medicine*, 2004. 32(11): p. S455-S465.
41. Leone, M., et al., Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock*, 2004. 22(4): p. 314-319.
42. Singer, M., Arginine vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2008. 22(2): p. 359-368.
43. Morelli, A., et al., Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Critical care*, 2009. 13(4): p. 1-14.
44. Zhang, Z. and K. Chen, Vasoactive agents for the treatment of sepsis. *Annals of translational medicine*, 2016. 4(17).
45. ALTINTAŞ, N.D. and A.T. İSKİT, Vazoaktif ve inotropik ilaçların doğru kullanımı. *YOĞUN BAKIM DERGİSİ*, 2006(6(4)): p. 179-190.
46. Chawla, L.S., et al., Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Critical care*, 2014. 18(5): p. 1-9.
47. Georger, J.-F., et al., Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive care medicine*, 2010. 36(11): p. 1882-1889.
48. Jhanji, S., et al., The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Critical care medicine*, 2009. 37(6): p. 1961-1966.
49. Dubin, A., et al., Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Critical Care*, 2009. 13(3): p. 1-8.
50. Dubois, M.J., et al., Effect of vasopressin on sublingual microcirculation in a patient with distributive shock. *Intensive care medicine*, 2003. 29(6): p. 1020-1023.
51. Morelli, A., et al., Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Critical care*, 2008. 12(6): p. 1-11.

52. Daniel De Backer, M., et al., The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*, 2006. 34(2).
53. Enrico, C., et al., Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *Journal of critical care*, 2012. 27(6): p. 630-638.
54. Fuchs, C., C. Ertmer, and S. Rehberg, Effects of vasodilators on haemodynamic coherence. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2016. 30(4): p. 479-489.
55. Webber, J. and I. Macdonald, *Metabolic actions of catecholamines in man*. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism, 1993. 7(2): p. 393-413.
56. Levy, B., et al., Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Critical care medicine*, 2011. 39(3): p. 450-455.
57. Van den Berghe, G. and F. de Zegher, Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Critical care medicine*, 1996. 24(9): p. 1580-1590.
58. Sharshar, T. and D. Annane, Endocrine effects of vasopressin in critically ill patients. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 2008. 22(2): p. 265-273.
59. Bermejo-Martin, J.F., et al., Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *Journal of Infection*, 2016. 72(5): p. 525-536.
60. de Montmollin, E., et al., Bench-to-bedside review:  $\beta$ -adrenergic modulation in sepsis. *Critical care*, 2009. 13(5): p. 1-8.
61. Sarkar, C., et al., The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain, behavior, and immunity*, 2010. 24(4): p. 525-528.
62. Russell, J.A., et al., Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013. 188(3): p. 356-364.
63. Russell, J.A. and K.R. Walley, Vasopressin and its immune effects in septic shock. *Journal of innate immunity*, 2010. 2(5): p. 446-460.
64. Hasslacher, J., et al., Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes in vitro and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study. *Critical Care*, 2011. 15(4): p. 1-10.
65. Bangash, M.N., M.L. Kong, and R.M. Pearse, Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *British journal of pharmacology*, 2012. 165(7): p. 2015-2033.
66. Annane, D., et al., Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *The Lancet*, 2007. 370(9588): p. 676-684.
67. Cardenas-Garcia, J., et al., Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *Journal of hospital medicine*, 2015. 10(9): p. 581-585.
68. Owen, V.S., et al., Adverse events associated with administration of vasopressor medications through a peripheral intravenous catheter: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2021. 25(1): p. 1-12.
69. Dugar, S., C. Choudhary, and A. Duggal, Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland clinic journal of medicine*, 2020. 87(1): p. 53-64.
70. Adda, I., et al., Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. *Critical Care*, 2021. 25(1): p. 1-9.
71. Rhodes, A., et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 2017. 43(3): p. 304-377.
72. Genga, K. and J.A. Russell, Early liberal fluids for sepsis patients are harmful. *Critical care medicine*, 2016. 44(12): p. 2258-2262.
73. Asfar, P., et al., High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 1583-1593.
74. Lamontagne, F., et al., Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive care medicine*, 2018. 44(1): p. 12-21.
75. Lamontagne, F., et al., Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, 2016. 42(4): p. 542-550.
76. Leone, M., et al., Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Critical Care*, 2015. 19(1): p. 1-7.
77. Avni, T., et al., Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2015. 10(8): p. e0129305.

78. Pei, X.-B., et al., Extensive variability in vasoactive agent therapy: A nationwide survey in Chinese Intensive Care Units. *Chinese medical journal*, 2015. 128(8): p. 1014.
79. Scheeren, T.W., et al., Current use of vasopressors in septic shock. *Annals of intensive care*, 2019. 9(1): p. 1-12.
80. Zhou, F., et al., Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutics and clinical risk management*, 2015. 11: p. 1047.
81. Sakr, Y., et al., Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Critical care medicine*, 2006. 34(3): p. 589-597.
82. Nguyen, H.B., et al., Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of emergency medicine*, 2006. 48(1): p. 54. e1.
83. Hollenberg, S.M., Vasopressor support in septic shock. *Chest*, 2007. 132(5): p. 1678-1687.
84. Agrawal, A., et al., Comparative study of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock. *Saudi journal of anaesthesia*, 2011. 5(2): p. 162.
85. Gamper, G., et al., Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016(2).
86. De Backer, D., et al., Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Critical care medicine*, 2003. 31(6): p. 1659-1667.
87. Petersen, J.W. and G.M. Felker, Inotropes in the management of acute heart failure. *Critical care medicine*, 2008. 36(1): p. S106-S111.
88. Meresse, Z., et al., Vasopressors to treat refractory septic shock: a narrative review. *Minerva anestesiologica*, 2020.
89. Evans, L., et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*, 2021. 47(11): p. 1181-1247.
90. Russell, J.A., et al., Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2008. 358(9): p. 877-887.
91. Lauzier, F., et al., Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive care medicine*, 2006. 32(11): p. 1782-1789.
92. Russell, J.A., et al., Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Critical care medicine*, 2009. 37(3): p. 811-818.
93. O'Brien, A., L. Clapp, and M. Singer, Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *The Lancet*, 2002. 359(9313): p. 1209-1210.
94. Choudhury, A., et al., A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver International*, 2017. 37(4): p. 552-561.
95. Liu, Z.-M., et al., Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive care medicine*, 2018. 44(11): p. 1816-1825.
96. Khanna, A., et al., Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(5): p. 419-430.
97. Morelli, A., et al., Heart rate reduction with esmolol in septic shock: effects on myocardial performance. *Critical Care*, 2014. 18(1): p. 1-182.
98. Schmittinger, C.A., et al., Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Critical Care*, 2008. 12(4): p. 1-9.
99. Gordon, A.C., et al., Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(17): p. 1638-1648.
100. Russell, J., et al., H! bert PC, Cooper DJ, Holmes CL, MehtaS, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*, 2008. 358(9): p. 877887.
101. De Backer, D., et al., SOAP II investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *NEJM*, 2010. 362.
102. Gordon, A.C., et al., Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *Jama*, 2016. 316(5): p. 509-518.

# Sepsiste Diğer Tedavi Yaklaşımları

Bölüm  
16

259

BERRİN ER • BURÇİN HALAÇLI

Sepsis enfeksiyöz bir ajana karşı verilen dengesiz konak yanıtının görüldüğü oldukça heterojen bir sendromdur. Sepsise konakçı yanıtı aşırı inflamatuvar, katabolik, metabolik ve immün baskılayıcı özelliklerin bir arada olduğu, homeostaza geri dönme başarısızlığı ile karakterize bir durumdur<sup>1</sup>. Bu karmaşık süreçte ana tedavi günümüzde erken hedefe yönelik tedavi olmakla birlikte heterojen immünolojik süreçte etkili olabilecek bazı immünomodülatör tedavilerle ilgili araştırmalar devam etmektedir<sup>2</sup>. Bu bölümde kortikosteroidler başta olmak üzere sepsiste farklı tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

## Kortikosteroidler

### Kritik Hastalıkta Hipotalamo-Hipofizyo-Adrenal Aks

Strese maruz kalan organizmada merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasındaki iletişim hipotalamo-hipofizyo-adrenal (HHA) aks ve otonom sinir sistemi üzerinden olur<sup>3</sup>. Merkezi sinir sisteminde locus ceruleus isimli alandan salınan norepinefrin, stres anında hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırır<sup>4</sup>. Doku seviyesinde ise otonom sinir sistemi afferent uçları hasar ilişkili moleküler pattern (DAMPs) ve patojen ilişkili moleküler pattern (PAMPs) reseptörleri üzerinden norepinefrin uyarısı ile ACTH salınımını artırır. Ayrıca doku düzeyinde salınan DAMPs ve PAMPs doğrudan adrenal korteksten kortizol salınımını sağlayabilir. Septik inflamatuvar yanıt tarafından tetiklenen endojen glukokortikoidler, muhtemelen hücresel düzeyde inflamatuvar mediyatörlerin sentezini ve salınımını modüle etmek ve dengelemek üzere salınırlar<sup>3</sup>. Kortikosteroidler genomik ve non-genomik yollar üzerinden inflamasyonun baskılanmasında önemli bir yere sahiptir<sup>5</sup>. Adrenal korteksten salınan kortizol kanda büyük oranda kortizol bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur. Kortizol hücre düzeyinde glukokortikoid reseptörüne bağlanarak nükleusta deoksiribonükleik asit (DNA) üzerinde glukokortikoid yanıt elemanları adı verilen bölgelere bağlanarak ilgili genlerin aktive olmasını sağlar. Hücrede nükleer faktör kapp B (NF-KB) inhibisyonu yaparak tümör nekrozis faktör ve interlökinlerin sentezini etkiler.

Sepsiste HHA aks kendi içindeki vasküler ve iskemik hasar, inflamasyon ve apoptoza bağlı olarak ciddi şekilde bozulabilir ve iyi tanımlanmış bir komplikasyon olan adrenal yetmezliğe yol açabilir<sup>6-8</sup>. Yapılan çalışmalarda sepsiste anormal hipofiz yanıtıyla birlikte ACTH, kortizol ve mineralokortikoid hormon düzeylerinde düzensizlik olduğu gösterilmiştir<sup>9,10</sup>. Bununla birlikte kan düzeyinden bağımsız olarak kritik hastalık sırasında kortizol bağlayan protein sentezi azalır, salınan inflamatuvar sitokinler nedeniyle hücre düzeyinde steroid reseptör sayısı ve DNA'nın steroide olan afinitesi azalır<sup>11</sup>. Proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin, glukokortikoid reseptör aracılı inhibisyonunun kritik hastalığın ciddiyeti için yetersiz olduğu bu durum, 2008 yılında kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetersizliği (critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)) olarak tanımlanmıştır<sup>12</sup>. CIRCI gelişimindeki ana mekanizmalar; HHA aks düzensizliği, değişen kortizol metabolizması ve kortikosteroidlere olan doku direnci olarak açıklanmıştır<sup>4</sup>. Glukokortikoid yetmezliği dengesiz T hücre yanıtına ve kontrolsüz sistemik inflamasyona neden olur<sup>13</sup>. HHA'daki disfonksiyon tanınmazsa ve tedavi edilmezse ölümcül sonuçlara neden olabilir<sup>14</sup>.

CIRCI ile uyumlu olabilecek semptom ve bulgular **Tablo 16.1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 16.1** Kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetersizliği klinik özellikler

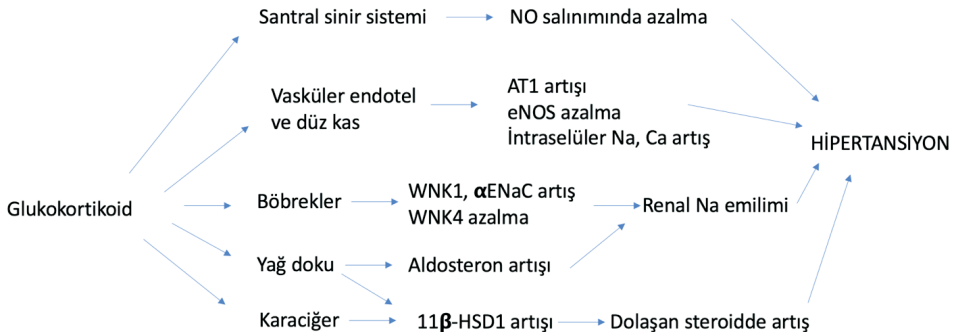
Genel bulgular	Ateş, düşünlük
Kardiyovasküler sistem	Sıvı replasmanına dirençli hipotansiyon Katekolaminlere duyarsızlaşma Yüksek kardiyak indeks
Gastrointestinal sistem	Bulanti, kusma Enteral beslenmeye intolerans
Solunum sistemi	Dirençli hipoksemi
Laboratuvar	Hipoglisemi Hiponatremi Hiperkalemi Metabolik asidoz Hipereozinofili
Görüntüleme	Hipotalamus, hipofiz bezi veya adrenal bezlerde kanama ya da nekroz varlığı

Endocrine Society tarafından hazırlanan kılavuzda primer adrenal yetmezliğin tanısında altın standart olarak kosintropin stimülasyon testi önerilmektedir<sup>15</sup>. Bu kılavuzda 250 mcg ACTH uygulaması ile görülen tepe kortizol salınımının 30 veya 60 dakikada 18 mcg'ın altında olmasının diğer tanısal testlere üstün olduğu belirtilmiştir. Avrupa ve Amerika Yoğun Bakım Dernekleri tarafından 2008 yılında yayımlanan kılavuzda CIRCI tanısında kosintropin stimülasyon testi (250 mcg uygulama sonrası plazma kortizolünde <9 mcg/dl kortizol artışı olması) veya random kortizol ölçümü (<10 mcg/dl) önerilirken, hem güncel Surviving Sepsis Campaign kılavuzunda yer almaması hem de klinisyenlerin stimülasyon testini rutin pratikte uygulamamaları nedeniyle 2017 yılında yayımlanan CIRCI tanı ve tedavi kılavuzunda random korti-

zol ölçümü veya stimülasyon testi uygulaması konularında herhangi bir öneri yapılmamıştır<sup>12,16</sup>. Kılavuzda düşük doz ACTH stimülasyon testi kullanımı da önerilmektedir.

## Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Glukokortikoidlerin, Addison hastalığında olduğu gibi endojen yükselmesinin veya çeşitli sebeplerle ekzojen olarak alınmasının kan basıncında yüksekliğe sebep olabileceği bilinmektedir<sup>17</sup>. Kan basıncı üzerine olan bu etki doğrudan renal sodyum emilimi üzerinden olabileceği gibi Şekil 1'de yer alan farklı mekanizmalar üzerinden de olabilmektedir<sup>18</sup>. Dekametazon böbrekte tiazid sensitif kotransporter aktivite artışına yol açarak herediter hipertansiyon ile ilişkili duruma neden olan with no K (lysine) protein kinase-1 (WNK1) ekspresyonunda artış ve WNK4 ekspresyonunda azalmaya sebep olmaktadır. Dekametazon ayrıca renal sodyum emilimini düzenleyen ENaC, SGK-1, GILZ genlerin ekspresyonunu artırır. Glukokortikoidler damar düz kasında anjiotensin 1 (AT-1) reseptör upregülasyonunu sağlayarak kan basıncını arttırmalar. Ayrıca damar düz kasında gevşemeye yol açan nitrik oksit sentaz protein ekspresyonunu da azaltarak kan basıncında yükselmeye sebep olabilir. Metabolik sendromla da ilişkili bir durum olarak karaciğer ve yağ dokudaki 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivasyonu artışıyla oluşan serbest kortizol artışı da hipertansiyon mekanizmalarından biri olarak belirtilmektedir.



**Şekil 16.1** Glukokortikoidlerin kan basıncında artışa neden olan yollar üzerine etkisi.

NO: Nitrik oksit, AT: Anjiotensin, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, WNK: with no K (lysine) protein kinase-1, ENaC: Epitelial sodyum kanalı, HSD1: Hidroksisteroid dehidrogenaz

## Klinik Araştırmalarda Sepsiste Steroid Tedavisinin Yeri

Yukarıda bahsedilen patogenez nedeniyle sepsiste steroid kullanımıyla ilgili randomize kontrollü birçok klinik araştırma yapılmış ve bu araştırmaları bir araya getiren meta analizler yayımlanmıştır (Tablo 16.2). Araştırmalarda sepsiste glukokortikoidlerin kullanımına ilişkin temel olarak üç endikasyonla karşılaşılmaktadır. 1987 yılında yapılan ilk araştırmalarda immünsüpresyon sağlamak amacıyla yüksek doz metilprednizolon ve deksametazon kullanılmış, karşılaşılan süper enfeksiyonlar ne-

deniyle bu uygulamalar durdurulmuştur<sup>19,20</sup>. Steroid ikinci olarak her ne kadar tanısı için henüz duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tanı yöntemi olmasa da göreceli olarak adrenal yetmezlik olduğu düşünülen CIRCI ile uyumlu hastalarda uygulanmıştır<sup>12</sup>. Son olarak günümüz yaklaşımı ise; yüksek doz vazopresöre yanıt vermeyen septik şok hastalarında düşük doz hidrokortizon uygulanması şeklindedir<sup>16</sup>. Sepsiste temel olarak hidrokortizon kullanılmakla birlikte kortikosteroidlerin eş değer dozları ve etkinlik düzeyleri karşılaştırmalı olarak **Tablo 16.3**'te gösterilmiştir<sup>21</sup>.

**Tablo 16.2** Sepsiste kortikosteroid kullanımıyla ilgili randomize kontrollü araştırmalar

Çalışma grubu/ismi	Populasyon	Steroid doz ve süresi	Sonlanım
Annane D, ve ark. <sup>22</sup>	Uygun sıvı replasmanı ve >5 mcg/kg dopamin/noradrenalin/adrenaline rağmen en az 1 saat sistolik kan basıncı <90 mmHg olması	Hidrokortizon 4x50 mg ve fludrokortizon 50 mcg, 7 gün	28 günde vazopressör kesilebilen hasta oranı; %57 vs %40 (hazard oranı: 0,67; %95 güven aralığı: 0,47-0,95, p=0,02)
CORTICUS <sup>23</sup>	Uygun sıvı replasmanı ve vazopressöre rağmen en az 1 saat sistolik kan basıncı <90 mmHg olması	Hidrokortizon 4x50 mg, 5 gün	28 günlük mortalite benzer (%34,3 vs %31,5, p=0,51), Şoktan çıkış süresi 3,3 (%95 güven aralığı: 2,9-3,9) vs 5,8 gün (%95 güven aralığı: 5,2-6,9), p<0,001)
HYPRESS <sup>24</sup>	En az iki adet sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna ait kriter varlığı. Septik şok hastaları dışlandı	Hidrokortizon 200 mg/gün infüzyon, 5 gün; 11. güne kadar azaltarak kesme	Septik şok görülme sıklığı benzer (%21,2 vs %22,9, p=0,7), 90 günlük mortalite benzer (%19,9 vs %16,7, p=0,44)
APPROCCSS <sup>26</sup>	Ortalama kan basıncını >65 mmHg tutmak için en az 6 saat >0,25 mcg/kg/dk veya 1 mg/saat norepinefrin/epinefrin kullanımı	Hidrokortizon 4x50 mg ve fludrokortizon 50 mcg, 7 gün	90 günlük mortalite daha düşük (%43 vs %49,1, p:0,03), 28 günde inotropsız gün sayısı daha düşük (14 vs 12, p=0,003)
ADRENAL <sup>27</sup>	Ortalama kan basıncını >60 mmHg tutmak için en az 4 saat inotrop kullanımı	Hidrokortizon, maksimum 7 gün/yoğun bakımdan taburculuk/ölüm	90 günlük mortalite benzer (%27,9 vs %28,8, p:0,5), Şoktan çıkış süresi 3 vs 4 gün, (hazard oranı: 1,32, %95 güven aralığı: 1,23-1,41, p<0,001)

**Tablo 16.3** Steroid ajanların eşdeğer dozları, glukokortikoid ve mineralokortikoid etkilerinin karşılaştırılması<sup>21</sup>

Ajan	Eşdeğer doz (mg)	Glukokortikoid etki	Mineralokortikoid etki
Hidrokortizon	100	1	1
Prednizolon	25	4	0,6
Metilprednizolon	20	5	0,25
Deksametazon	3,75	25	0
Fludrokortizon	N/A	10	125



Septik şokta steroid kullanımıyla ilgili en önemli araştırmalardan olan Annane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rölatif adrenal yetmezliği olan septik şok hastalarında altı saatte bir intravenöz bolus olarak uygulanan 50 mg hidrokortizon ve günde tek sefer 50 mcg fludrokortizon tedavisinin şoktan çıkışı hızlandırdığı ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>22</sup>. Avrupa'da yapılan beş yüz septik şok hastasının dahil edildiği the Corticosteroid Therapy of Septic Shock (CORTICUS) çalışmasında ise; ACTH stimülasyon testi yanıtından bağımsız olarak tüm hastalarda steroidin (4x50 mg hidrokortizon) mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>23</sup>. Düşük doz steroid kullanılan araştırmalardan The hydrocortisone for prevention of septic shock (HYPRESS) çalışmasında, sepsis hastalarında beş gün 200 mg/gün hidrokortizon (11. güne kadar azaltılarak kesilmesi) uygulaması plasebo ile karşılaştırıldığında ana sonlanım olan 14. günde septik şok gelişme riski açısından gruplar arası fark saptanmamıştır<sup>24</sup>. Ayrıca mekanik ventilasyon gereksinimi, 28 günlük mortalite, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri açısından da gruplar arasında fark görülmemiştir. Yirmi üç araştırmanın değerlendirildiği ve on üç araştırmanın analiz edildiği bir meta-analizde herhangi bir steroid rejiminin yoğun bakım hastalarında mortalite üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir<sup>25</sup>. Bu çalışmaya göre, bolus metilprednizolonun bolus deksametazon uygulamasına göre 28 günlük mortalite riskini arttırdığı (odds ratio-OR: 5,71; %95 güven aralığı (GA): 0,99-32,9), bolus deksametazon uygulamasının plaseboya göre bu riski azalttığı (OR: 0,25; %95 GA: 0,05-1,34) gösterilmiştir. Aynı analizde bolus (OR: 2,34; %95 GA: 0,99-5,50) veya infüzyon (OR: 3,68; %95 GA: 1,52-8,93) şeklinde hidrokortizon uygulamasının plaseboya kıyasla şoktan çıkışı hızlandırdığı, bolus metilprednizolon uygulamasında ise bu etkinin bolus hidrokortizon (OR: 0,37, %95 GA: 0,19-0,72) veya infüzyon şeklinde hidrokortizon (OR: 0,24; %95 GA: 0,07-0,81) uygulamasına göre daha az olduğu gösterilmiştir.

İki randomize kontrollü araştırma olan the Adjunctive Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Septic Shock (ADRENAL) çalışması ve Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis (CRICS-TRIGGERSEP) gruplarının yaptığı çalışmalarda da septik şok hastalarında hidrokortizon uygulamasının şoktan çıkış süresini kısalttığı gösterilmiştir<sup>26,27</sup>. Rochweg ve arkadaşlarının yaptığı kırk iki araştırmanın değerlendirildiği derlemede, sepsiste kısa dönem mortalitede etki belirgin değil iken steroid kullanılan grupta yedinci günde şoktan çıkma oranı daha yüksek bulunmuştur<sup>28</sup>. Rygard ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede ise, septik şok hastalarında düşük doz steroid kullanımının kısa ve uzun dönem mortalite üzerine etkisi saptanmaz iken (Risk oranı: 0,98; %95 GA: 0,89-1,08; p=0,71) diğer çalışmalara benzer şekilde şok süresi (ortalama fark: -1,52 gün; %95 GA: -1,71- -1,32; p<0,0001), mekanik ventilasyon süresi (ortalama fark: -1,38 gün; %95 GA: -1,96 - -0,80, p<0,0001) ve yoğun bakım yatış süresini (ortalama fark: -0,75 gün; %95 GA: -1,34 - -0,17; p=0,01) kısalttığı gösterilmiştir<sup>29</sup>. Fang ve arkadaşları tarafından yapılan otuz yedi randomize kontrollü araştırmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, steroid kullanımı 28 günlük mortalitede (Risk oranı: 0,90; %95 GA: 0,82-0,98; I<sup>2</sup>= %27) ve şoktan çıkış süresinde

azalma (ortalama gün: -1,35; %95 GA: -1,78- -0,91) ile ilişkili bulunurken, hiperglisemi ve hipernatremi komplikasyonlarında artış ile ilişkili bulunmuştur<sup>30</sup>.

Sepsiste kortikosteroid kullanımıyla ilgili altmış bir araştırmanın incelendiği bir Cochrane analizinde ise; plasebo ile kıyaslandığında steroid verilen 11233 katılımcının olduğu 50 çalışmada 28 günlük mortalitenin azaldığı (Risk oranı: 0,91; %95 GA:0,84-0,99;), 8183 katılımcının olduğu 26 çalışmada hastane mortalitesinin kısmen azaldığı (Risk oranı: 0,90; %95 GA: 0,82-0,99), 21 çalışmada yoğun bakım yatış süresinin (ortalama fark: -1,07 gün; %95 GA: -1,95-(-0,19)) ve 22 çalışmada da hastane yatış süresinin (ortalama fark: -1,63 gün; %95 GA: -2,93 -(-0,33)) azaldığı gösterilmiştir<sup>31</sup>. Tüm bunların yanı sıra kortikosteroid kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülebilmektedir (Tablo 16.4). 6145 katılımcının olduğu 6 araştırma kortikosteroid kullanımının kas güçsüzlüğünü arttırdığı (Risk oranı: 1,21; %95 GA: 1,01-1,44), 25 çalışmada süper enfeksiyon riskini arttırmadığı (Risk oranı: 1,06; %95 GA: 0,95-1,19), hipernatremi (yüksek kanıt düzeyi) ve hiperglisemi (orta kanıt düzeyi) riskini ise arttırdığı gösterilmiştir. Sürekli infüzyon ve bolus şeklinde yapılan uygulamalar arasında fark tespit edilmemiştir. Sepsiste hidrokortizon infüzyon şeklinde uygulandığında bolus uygulamaya göre daha az hiperglisemi ve hipernatremi gibi metabolik komplikasyonla karşılaşılmıştır<sup>16,32</sup>.

**Tablo 16.4** Steroid kullanımına bağlı görülebilen yan etkiler

Hiperglisemi
Hipernatremi
İmmünsüpresyon
Psikiyatrik yan etkiler; psikoz, deliryum
Yoğun bakımda kazanılmış güçsüzlük

Avrupa ve Amerika Yoğun Bakım Dernekleri'nin 2017'de yayınladıkları kılavuzda sıvı ve orta-yüksek doz vazopresör (>0,1 mcg/kg/dk norepinefrin eş değeri) yanıtı olmayan septik şok hastalarında en az 3 gün tam doz olarak (<400 mg/gün) hidrokortizon tedavisi düşük kanıt seviyesi ile önerilmiş, fakat izole sepsis hastalarında steroidin rutin kullanımı önerilmemiştir (koşullu öneri, orta kalitede kanıt)<sup>16</sup>. Yukarıda da bahsedilen, kılavuz yayınlandıktan sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarla birlikte, son sepsis kılavuzunda ortalama kan basıncı hedefini sağlamak için en az 4 saat 0,25 mcg/kg/dk norepinefrin/epinefrin üzerinde vazopresör gereksinimi olan septik şok hastalarında 200 mg/gün hidrokortizon kullanılması önerilmektedir (zayıf öneri, orta derece kanıt)<sup>33</sup>.

## Akut Respiratuar Distress Sendromu ve COVID-19 Pnömonisinde Steroid

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS); akciğerler veya akciğer dışı bir sebeple yaygın inflamatuvar eksüdatif materyal ile akciğerlerin dolmasına bağlı gelişen solunum yetmezliği durumudur. Anti-inflamatuvar etkisi nedeniyle kortikosteroidlerin ARDS'de kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak hasta sayılarının kısıtlı

olması, uygulamalardaki heterojenlik ve çalışma sonuçlarının tutarsız olması nedeniyle rutin kullanımı konusu uzun yıllar tartışmalı olmuştur. 2016 yılında yayınlanan 2377 ARDS hasta verisinin değerlendirildiği The Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG SAFE) çalışmasında dahi steroid kullanım oranı %18 bulunmuştur<sup>34</sup>. Daha sonra yapılan yukarıda da bahsedilen APROCCHSS, ADRENAL gibi randomize kontrollü çalışmalarda septik şok ve ARDS olan hastalarda steroid kullanımının şoktan çıkışı hızlandırdığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>26,27</sup>. Pandemiyle birlikte steroid kullanımı tekrar gündeme gelmiş ve COVID-19 pnömonisi olan hastalarda steroid kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tedavilerini hızlı değerlendirme çalışma grubu (REACT) tarafından 7 büyük araştırmaya ait (RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, CAPE COVID ve 3 diğer araştırma) 1703 hastanın verileri (678 hasta steroid grubuna, 1025 hasta olağan tedavi/plasebo grubuna randomize edilmiştir) bir meta analizde derlenmiştir<sup>35</sup>. Bu çalışmada 28 günlük mortalite steroid grubunda daha düşük bulunmuştur (steroid grubunda 222/678 iken plasebo grubunda 425/1025, odds oranı: 0,66, %95 GA 0,53-0,82,  $p < 0,001$ ). Uygulanan tedavi rejimleri (deksametazon, hidrokortizon vs.), dozları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. COVID Steroid çalışma grubu tarafından yapılan ağır solunum yetmezliği olan COVID-19 vakalarında 12 mg ile 6 mg deksametazon uygulamasının karşılaştırıldığı randomize kontrollü araştırmada ise; ana sonlanım olan 28 günde yaşamsal desteksiz (invaziv mekanik ventilasyon, kardiyovasküler destek ve renal replasman tedavisi) gün sayısı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır<sup>36</sup>.

## Ekstrakorporeal Tedaviler

Sepsiste ekstrakorporeal kan temizleme teknikleri ile heterojen immünolojik yanıt sırasında ortaya çıkan ve organ disfonksiyonuna neden olan inflamatuvar mediyatörleri ve bakteriyel toksinleri kandan uzaklaştırmak amaçlanmaktadır<sup>37</sup>. Bu amaçla kullanılan yüksek hacimli hemofiltrasyon ve hemadsorpsiyon (veya hemoperfüzyon) gibi çeşitli tekniklerle emici maddeler kanla temas ettirilerek endotoksinler veya sitokinler uzaklaştırılmakta, plazma tam kandan ayrılarak normal salin, albumin veya taze donmuş plazma ile değiştirilerek plazma değişimi veya plazma filtrasyonu yapılmakta, ayrıca bir hibrit sistem olarak bir reçine kartuşu ile hem plazma filtrasyonu hem de adsorpsiyonu uygulanabilmektedir<sup>16</sup>.

Polimiksin B-immobilize edilmiş fiber kolon ile yapılan adsorpsiyon uygulamasıyla ilgili olarak İtalya'da yapılan intraabdominal gram negatif infeksiyonu olan altmış dört sepsis/septik şok hastasının dahil edildiği çok merkezli bir araştırmada polimiksin hemoperfüzyon yöntemiyle hemodinaminin düzeldiği, organ disfonksiyonu ve 28 günlük mortalitenin azaldığı gösterilmiştir<sup>38</sup>. Çok merkezli randomize kontrollü acil abdominal cerrahi sonrası takip edilen 243 septik şok hastasının dahil edildiği başka bir araştırmada konvansiyonel tedavi ile konvansiyonel tedavi yanın-

da iki kez hemadsorbsiyon uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada polimiksin hemadsorbsiyon uygulamasının organ disfonksiyonu ve mortalite üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır<sup>39</sup>. Son olarak Kuzey Amerika'da yapılan Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock (EUPHRATES) çalışmasında ise septik şok ile izlenen ve endotoksin aktivitesi  $\geq 0,60$  olan 450 septik şok hastasında polimiksin hemadsorbsiyon uygulaması ile 28 günlük mortalite üzerine etki saptanmamıştır<sup>40</sup>. Tüm bu verilerle birlikte son sepsis kılavuzunda da bu yöntemlerin önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı vurgulanmıştır<sup>33</sup>.

Gözenekli polimerik boncuklar içeren sitokin filtresi (CytoSorb®) ile membrana göre daha geniş yüzey alanı yaratılarak kandan sitokinlerin ve orta moleküler ağırlıklı bileşiklerin temizlenmesi amaçlanmış ancak bu etkinliğinin araştırıldığı klinik araştırmada ana sonlanım olan IL-6 düzeyinde değişiklik olmadığı gibi mortalite üzerine olumlu bir etki de saptanmamıştır<sup>41</sup>. Diğer taraftan CytoSorb'un uygulandığı 26 hastadan oluşan bir vaka serisi raporuna göre özellikle sepsis tanısının ilk 24 saatinde tedavi verilen hastalarda hemodinamik stabilitenin daha hızlı sağlandığı ve mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>42</sup>.

Hemadsorbsiyon uygulamalarında her ekstrakorporel teknikte olduğu gibi pıhtılaşma sorunları ile karşılaşabilmektedir. Bu anlamda Oxiris® diğer yöntemlerden farklılaşmaktadır. Oxiris membranında üç katman yer alır<sup>43</sup>. Aynı membranda birinci katman sitokin geri alınmasına yardımcı olurken, ikinci katman endotoksin geri alınmasını sağlar. Üçüncü katman ise heparin kaplıdır. O nedenle setin heparin ile prime edilmesi gerekmektedir. Üçüncü katmanın en önemli faydası tromboz gelişiminin azaltılması ve böylelikle membran ömrünün uzamasıdır. Oxirisin® diğer bir avantajı da aynı membranda aynı seti kullanarak sürekli renal replasman tedavisinin (SRRT) de uygulanabilmesidir. Oxiris'in ne zaman başlanacağı konusunda diğer SRRT uygulamalarında olduğu gibi yeterli veri yoktur. Endotoksin ve sitokin düzeyinin bilinmesi bu anlamda önemlidir. Bir çalışmada üç saat içinde başlandığında vazopresör dozunun belirgin azaldığı, ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skorunun gerilediği ve yaşam beklentisinde düzelme olduğu gösterilmiştir<sup>44</sup>. Oxiris'ten en fazla fayda göreceği düşünülen hastalar gram negatif enfeksiyona bağlı sepsis gelişen ve akut böbrek hasarı olan hastalardır<sup>45</sup>. Nitekim Oxiris® yakın zamanda viral sepsis etkeni olarak COVID-19 hastalarında Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Kurumu'ndan (Food and Drug Administration) onay alan tek ekstrakorporel kan purifikasyon yöntemi olmuştur. Oxiris® için tedavi başarısı tartışmalı olsa da gözlemsel çalışmalara göre ilk altı saatte hemodinamide iyileşme olması, ilk 24 saatte vazopresörde yaklaşık %50-75 düşme görülmesi ve 72 saate kadar kesilmesi tedavi başarısı olarak yorumlanmaktadır<sup>45</sup>.

Sepsiste terapötik plazma değişimiyle ilgili olarak yayımlanan bir meta analizde dört randomize araştırmaya ait 194 sepsis hastası incelendiğinde plazma değişiminin sepsiste önerilebilmesi için yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır<sup>46</sup>. Amerika

Aferez Derneği kılavuzunda da terapötik plazma değişimi çoklu organ yetmezliği olan sepsis hastalarında kategori 3 düzeyinde (tedavi hasta özelinde verilmeli) olarak belirtilmiştir<sup>47</sup>. Diğer yandan Knaup ve arkadaşlarının yirmi septik şok hastasında erken dönemde (ilk 12 saat) uyguladıkları terapötik plazma değişimi ile norepinefrin gereksinimi hızla azalmış ve sitokin profilinde olumlu değişiklikler gözlenmiştir<sup>48</sup>. Erken dönemde yapılan uygulamanın mortalite ve diğer sonlanım noktaları açısından benzer sonuçlarla neticelenip neticelenmeyeceğini anlamak için daha geniş hasta gruplarında yapılacak randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek hacimli hemofiltrasyon (HVHF) ile >50 mL/kg/saat gibi bir hacim ile hidrofilik orta moleküler ağırlıklı moleküllerin uzaklaştırılması amaçlanmaktadır<sup>49</sup>. Ancak bu konuda yayımlanmış bir Cochrane meta analizinde sepsis hastalarında diğer renal destek sistemleriyle kıyaslandığında herhangi bir olumlu etki saptanmamıştır<sup>50</sup>. Diğer taraftan 82 yanık hastasında yapılan erken HVHF uygulaması ile (65 mL/kg/sa) sepsis, septik şok, vazopresör uygulama süresi ve mortalitede azalma sağlanmıştır<sup>51</sup>. Uygulama sırasında düşük moleküler ağırlıklı moleküllerin (özellikle besinler ve antibiyotikler) istenmeyen şekilde uzaklaştırılması dikkatle izlenmelidir<sup>52</sup>. Umut verici sonuçlara rağmen, birincil sonuçları iyileştirmede uygulamanın geçerliliğini destekleyecek yeterli kanıt yoktur.

Kaskad hemofiltrasyon, HVHF'nin dezavantajlarından kaçınmak için geliştirilmiştir. Farklı cut-off değerlerine sahip iki hemofiltre, bir ekstrakorporeal devrede art arda uygulanır. İlk yüksek cut-off hemofiltresi, düşük ve orta ağırlıklı moleküller içeren birinci ultrafiltratı üretir; daha sonra ikinci cut-off hemofiltre yalnızca orta ağırlıktaki molekülleri temizlerken, düşük ağırlıklı moleküller birinci hemofiltreden önce ön dilüsyon olarak yeniden enjekte edilir. Bu durumda, kademeli hemofiltrasyon orta ağırlıktaki moleküllerin seçici olarak uzaklaştırılmasına izin verir. Kaskad hemofiltrasyon ile hayvan çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilse de 60 septik şok hastasında yapılmış bir çalışmada ilk 28 günde standard bakıma bir üstünlük gösterilememiştir (53,54). Geliştirilen yüksek cut-off membranlar ile orta ağırlıktaki moleküllerin uzaklaştırma spektrumu genişletilmek istenmiştir, ancak son yapılan randomize kontrollü çalışmada bu membran kullanımının vazopresör gereksinimi veya mortalite üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır<sup>55</sup>.

Birleştirilmiş plazma filtrasyon ve adsorbsyon yöntemi (CPFA) plazmanın ekstrakorporeal devrenin başlangıcında yüksek bir cut-off ile kandan ekstrakte edildikten sonra pro- ve anti-inflamatuar mediyatörlerin ve endotoksinlerin emildiği bir sorbent kartuşundan yavaşça geçirildiği bir sistemdir. Plazma filtratı daha sonra kanla birleştirmek için ana devreye geri döndürülür ve standart hemofiltrasyonda kullanılır. Combining Plasma-filtration and Adsorption Clinical Trial (COMPACT1) çalışmasında CPFA'nın en yüksek dozda uygulandığı alt grup analizinde mortalite üzerine olumlu etki saptanması üzerine COMPACT2 çalışmasına başlanmış ancak beklenmedik yan etkiler nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır<sup>56</sup>.

## Intravenöz İmmüoglobulin

Sepsis tedavisi için yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların çoğunda, otopsi çalışmalarında çözülmemiş septik odakların olduğu, patojenlerin konak tarafından yok edilemediği gösterilmiştir. Ayrıca yine otopsi çalışmalarında dalak biyopsi materyalinde muhtemelen T hücrelerin kronik antijenik stimülasyona bağlı olarak baskılanmasıyla birlikte sitokin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, konak bağışıklığını iyileştiren tedavilerin sağkalımı artırabileceğini düşündürmektedir<sup>57</sup>. Sepsiste intravenöz immüoglobulinlerin (IVIG) kullanımının; patojenlerin ve toksinlerin tanınması ve endotoksinlerin bağlanması, bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde anti-apoptotik etki gibi olumlu etkiler sağladığı belirtilmektedir<sup>58</sup>. Bu amaçla IVIG, sepsis hastalarında araştırılan ve uygulanan yardımcı tedavilerden biridir. Sepsiste poliklonal IVIG kullanımıyla ilgili mevcut kanıtlar zayıf olmakla birlikte son çalışmalar ve sistematik meta analizlerden elde edilen sonuçlar, septik hastalarda intravenöz IgM ile zenginleştirilmiş intravenöz immüoglobulinlerin (IVIG-GM) kullanımı ile daha umut verici görünmektedir<sup>59</sup>. On dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde IVIG-GM kullanımının mortaliteyi azalttığı (OR: 0,60; %95 GA: 0,52-0,69), mekanik ventilasyon süresini kısaltırken (ortalama fark: - 3,16 gün; %95 GA: - 5,71 - 0,61 gün); yoğun bakım kalış süresine bir etkisi olmadığı (ortalama fark: - 0,38 gün; %95 GA: - 3,55-2,80 gün) gösterilmiştir<sup>60</sup>. Meta analizdeki çalışmalarda farklı doz ve tedavi süreleri uygulanması, randomizasyondaki kısıtlılıklar nedeniyle etkinliği belirsizliğini koruduğundan ve yüksek maliyetli bir tedavi olduğundan son sepsis kılavuzunda rutin kullanımı önerilmemektedir<sup>33</sup>.

## İmmünmodülatör Tedaviler

Organizma patojenle karşılaştığında nötrofil ilişkili immünitede defekt, immünsüpresif hipersitokinemiler, kompleman düzeylerinde azalma, bakteriyel öldürmede bozulma gerçekleşir. Bunların sonunda da immünparalizi olarak adlandırılan süreç girilir<sup>61</sup>. Birçok hastada hücre yüzey moleküllerinde azalma, immün hücrelerde apoptozis ve T hücrelerde tükenme meydana gelir. Tüm bunların sonunda hasta fırsatçı bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkın hale gelir.

Interferon (IFN)-gama makrofajların fagositik kapasitesini artırır. IFN-gama tedavisiyle deneysel endotoksemi tablosunda monosit yüzeyindeki human lökosit antijen-D related (HLA-DR) ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Vaka serilerinde tedavide kullanılmasının monosit fonksiyonlarını ve sepsiste sonlanımı iyileştirebileceği gösterilmiştir<sup>62</sup>. IL-7, T hücre proliferasyonunu indükleyen ve lenfosit apoptozisini baskılayan bir sitokindir. Septik şok hastalarında alınan periferik kan ile yapılan ex-vivo IL-7 çalışmalarında T hücre proliferasyonu ve IFN-gama üretme kapasitesinin arttığı gösterilmiştir. IRIS-7 çalışmasında IL-7 uygulanan 27 septik şok hastasında CD4 ve CD8 düzeyinin arttığı görülse de; sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimi ve mortalite açısından fark görülmemiştir<sup>63</sup>. Sepsiste T hücrelerde art-

miş programlanmış ölüm proteini (PD-1) ekspresyonu ve antijen sunan hücrelerde PD-L1 ekspresyonu lenfopeni, T hücre apoptozisi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Anti-PD-L1 tedavisinin uygulandığı bir Faz1 çalışmada yüksek dozda uygulama ile (900 mg/gün) hipersitokinemi veya ilaç ilişkili advers olay bildirilmemiş ve klinik etkinlik için yeni araştırmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir<sup>64</sup>. Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4), hücre yüzey glikoproteinidir. T hücre fonksiyonlarının negatif regülatörüdür. İntrasek ve ekstresek yollar üzerinden T hücrelerin efektor fonksiyonlarını regüle eder. Sepsiste CTLA-4 ekspresyonunun arttığı ve T hücre apoptozisinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda CTLA-4 antikoru kullanımının sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir<sup>65</sup>.

Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), kemik iliğinde progenitor hücrelerin, nötrofil, monosit, makrofaj, T lenfosit ve plazma hücrelerinin maturasyonunda rol oynayan bir sitokindir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir Faz 2 çalışmada periferik nötrofil sayısını arttırdığı ancak mortalite üzerine etki etmediği gösterilmiştir<sup>66</sup>. Başka bir çalışmada da mortaliteye etki etmemekle birlikte sekonder enfeksiyonları, hastane yatış süresini ve antibiyotik kullanım süresini azalttığı gösterilmiştir<sup>67</sup>. Randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada GM-CSF uygulamasının daha kısa mekanik ventilasyon süresi, hastane ve yoğun bakım yatışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>68</sup>. Kısıtlı hasta sayılarıyla yapılan mevcut araştırmalar dışında rutin kullanımıyla ilgili henüz net veri bulunmamaktadır.

## Antikoagülanlar

Septik şok hastalarında, antikoagülan mekanizmasındaki bozulmanın, özellikle antitrombin (AT) aktivitesindeki azalmanın; aşırı mikrotrombüs oluşumuna, mikrodolaşım bozukluğuna ve dolayısıyla organ işlev bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir<sup>69</sup>. Vasküler hasar gelişen alanda aktive olan trombositlerden salınan CXCL4 (PF4), CXCL7 (trombosit bazik protein), CCL5 (RANTES) ve CD40L gibi çözünür proteinlerin yanı sıra trombosit alfa-granüllerinde depolanan P-selektin gibi reseptörler inflamasyona katkı sağlar. Aktivasyon üzerine trombosit yüzeyinde açığa çıkan P-selektin, endotel veya immün hücreler üzerindeki P-selektin glikoprotein ligand-1'e (PSGL1) bağlanır, böylece trombositlerin iltihaplı endotelyuma bağlanmasını, dolaşımdaki monosit, nötrofil ve lenfositlerin toplanmasını sağlar ve inflamatuvar yanıtı tetikler<sup>70</sup>. İmmünotrombozun bakteriyel yayılmaya karşı erken konak savunmasında önemli bir rol oynadığı, bu nedenle antikoagülan tedavi için uygun zamanlamanın belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir<sup>71</sup>. Heparin iyi bilinen antikoagülan etkileri yanı sıra çeşitli immünmodülatör özelliklere de sahiptir. 2021 yılında yayımlanan sepsis kılavuzunda 2016'da yapılan önerilere benzer şekilde kontrendike bir durum olmadıkça düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi uygulanması önerilmektedir<sup>33</sup>. Kılavuzda düşük molekül ağırlıklı heparinin unfraksiyone heparine tercih edilmesi önerilirken, medikal tedaviye ek olarak mekanik trombofilaksi önerilmemektedir. Bu konuda dayanak olarak gösterilen metaanalizde düşük molekül ağırlıklı heparin

grubunda derin ven trombozu sıklığının unfraksiyone heparin grubuna göre daha düşük olduğu (Rölatif risk: 0,84, %95 GA 0,71-0,98); kanama, mortalite oranlarının ise iki grupta da benzer olduğu gösterilmiştir<sup>72</sup>. Heparin kullanımının mortalite üzerine olumlu olabileceğini gösteren sistematik derlemelere rağmen sepsis yönetiminde heparinin hayati bir rolü olup olmadığı, hangi hasta grubunda, nasıl bir zamanlama ile ve ne dozda uygulanması gerektiği konusu net değildir<sup>73</sup>.

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda yüksek doz antitrombin uygulamasının mortalite üzerine etkisi olmadığını gösteren KyberSept çalışması ile birlikte mevcut kılavuzda antitrombin kullanımı önerilmemektedir<sup>74</sup>. Septik şok ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu olan bireylerde yüksek doz antitrombin kullanımının değerlendirildiği randomize kontrollü araştırmada antitrombinin majör kanama riskini arttırmaksızın mortalite üzerine olumlu etkisi olmakla birlikte çalışmada vakalar eşleştirildiğinde bu etkinin gözlenmediği belirtilmiştir<sup>75</sup>. Septik şoktaki heterojen profil nedeniyle bu tedavinin değerlendirilmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koagülasyon kaskadında önemli başka bir molekül olan trombomodulin, trombin ile bağlanarak protein C'nin aktive protein C'ye dönüşümünü sağlar. Sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu varlığında kanama riskini arttırmaksızın mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>. Çok merkezli, uluslararası, randomize kontrollü Sepsis Coagulopathy Asahi Recombinant LE Thrombomodulin (SCARLET) çalışmasında trombomodulin kullanımının 28 günlük mortalite üzerine etkisi görülmemiştir<sup>77</sup>.

Aktive protein C, disreğüle koagülasyon ve mikrovasküler trombozisi düzenleyebilen ve aynı zamanda anti-inflamatuar etkiye sahip bir moleküldür<sup>78</sup>. Bu etkiler nedeniyle 2001 yılında yayınlanan Prospective Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) çalışmasında plasebo koluna göre 28 günlük mortalitede %6,1 azalma sağladığı gösterilmiştir ve sonrasında yapılan gözlemsel çalışmalarla bu bulgu desteklenmiştir<sup>79</sup>. Ancak bu çalışmada ilaç ilişkili ciddi kanama insidansı kontrol grubuna göre daha yüksek (tedavi grubunda %3,5 ve kontrol grubunda %2; p: 0,06) görüldüğünden çalışma sonlandırılmıştır. Rekombinant aktive protein C kullanımıyla ilgili yapılan çok merkezli randomize kontrollü PROWESS-SHOCK çalışmasında 28 ve 90 günlük mortalitede gruplar arası fark görülmemiştir<sup>80</sup>.

## Beslenme

Avrupa Enteral Parenteral Beslenme Derneği'nin yoğun bakım hastalarında beslenme ile ilgili yayınladığı kılavuza göre, yoğun bakım yatışının ilk 72 saatinde beslenme tedavisinin başlanması, hedef doza 3-7 günde çıkılması önerilmektedir<sup>81</sup>. Sepsis kılavuzunda da sepsis veya septik şoktaki hastalarda enteral beslenme verilebiliyorsa ilk 72 saatte beslenmenin başlanması önerilmektedir. Hastalarda enteral beslenmenin erken uygulanması; bağırsak bütünlüğünün korunması, bağırsak geçirgenliği-



nin önlenmesi, inflamatuvar yanıtın modülasyonu gibi fizyolojik etkilere sahiptir<sup>82</sup>. Diğer taraftan Fransa'da 44 yoğun bakımda yapılan şoktaki hastalarda erken enteral ve parenteral beslenmenin karşılaştırıldığı çalışmada enteral beslenme grubunda mortalite açısından fark saptanmamış; kusma, diyare, bağırsak iskemisi gibi gastro-intestinal komplikasyonlar enteral grubunda daha yüksek saptanmıştır<sup>83</sup>.

Tiamin ve C vitamini eksikliği şok, kalp yetmezliği ve santral sinir sistemi olaylarıyla ilişkili bulunmuş mikronütrientlerdir. Hidrokortizonun (4x50 mg) yüksek doz C vitamini (4x1,5 g) ve tiamin (2x200 mg) ile birlikte uygulandığı 'Marik protokolü' olarak bilinen protokolde daha önce kombine tedavinin şoktan çıkış süresini kısalttığı ve hastane mortalitesini azalttığı gösterilse de, son yapılan 216 septik şok hastasının dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada tek başına hidrokortizon uygulaması ile kombine tedavi uygulanması arasında şoktan çıkış süresi ve mortalite açısından fark tespit edilememiştir<sup>84,85</sup>.

## Etkisiz Tedaviler

Sepsiste birçok tedavi araştırılmış, ancak bir kısmı etkisiz hatta zararlı bulunmuştur. Bunlardan bazıları; monoklonal antikorlar (The human anti-endotoxin monoclonal antibody, The human anti-Enterobacteriaceae common antigen monoclonal antibody), anti-sitokin ajanlar (Tümör nekrozis faktör reseptör antagonisti, interlökin-1 reseptör antagonist), ibuprofen, N-asetilsistein, nitrik oksit inhibitörü, büyüme hormonu, levosimendan, hipertonic salindir.

## Sonuç

Karmaşık bir immünolojik reaksiyon zincirinin görüldüğü sepsiste, erken hedefe yönelik tedavi esas olmakla birlikte, steroidler başta olmak üzere, çeşitli immünomodülatör tedaviler, ekstrakorporeal uygulamalar, tromboprofilaksi ve beslenme konularında yapılmış birçok araştırma bulunmaktadır. Aynı zamanda etkinliği kanıtlanmamış, hatta zarara sebep olabilen tedaviler de olduğu görülmüştür. Bu kompleks patogenezin aydınlatılmasıyla birlikte yeni tedavi ajanları da geliştirilecektir.

## Kaynaklar

1. van der Poll T, van de Veerdonk F L, Scicluna B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 407-20.
2. Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552.
3. Sternberg E M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 318-28.
4. Annane D, Pastores S M, Arlt W, et al. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med* 2017; 45: 2089-98.
5. Rhen T, Cidlowski J A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
6. Briere S, Kumari R, Deboisblanc B P. The endocrine system during sepsis. *Am J Med Sci* 2004; 328: 238-47.

7. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003; 362: 1799-805.
8. Annane D. Adrenal insufficiency in sepsis. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1882-6.
9. Maxime V, Siami S, Annane D. Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response. *Crit Care Med* 2007; 35: S596-601.
10. Flierl M A, Stahel P F, Rittirsch D, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care* 2009; 13: R12.
11. Dimopoulou I, Alevizopoulou P, Dafni U, et al. Pituitary-adrenal responses to human corticotropin-releasing hormone in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 454-9.
12. Marik P E, Pastores S M, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36: 1937-49.
13. Annane D, Sebille V, Bellissant E, et al. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 22-30.
14. Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-45.
15. Bornstein S R, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364-89.
16. Annane D, Pastores S M, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1751-63.
17. Mantero F, Boscaro M. Glucocorticoid-dependent hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 409-13.
18. Goodwin J E, Geller D S. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1059-66.
19. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study G. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
20. Bone R C, Fisher C J, Jr., Clemmer T P, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
21. Young A, Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ* 2018; 18: 129-34.
22. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
23. Sprung C L, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-24.
24. Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1775-85.
25. Gibbison B, Lopez-Lopez J A, Higgins J P, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21: 78.
26. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 809-18.
27. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 797-808.
28. Rochweg B, Oczkowski S J, Siemieniuk R A C, et al. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018; 46: 1411-20.
29. Rygard S L, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1003-16.
30. Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 213-23.
31. Annane D, Bellissant E, Bollaert P E, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD002243.
32. Tilouche N, Jaoued O, Ali H B S, et al. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock* 2019; 52: 481-86.
33. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49: e1063-e143.
34. Bellani G, Laffey J G, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.

35. Group T W R E A f C-T W. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324: 1330-41.
36. Group T C S T. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA* 2021; 326: 1807-17.
37. Jorres A. Blood purification in sepsis. *Crit Care* 2018; 22: 357.
38. Cruz D N, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 2445-52.
39. Payen D M, Guillhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 975-84.
40. Dellinger R P, Bagshaw S M, Antonelli M, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 1455-63.
41. Schadler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12: e0187015.
42. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. Hemoabsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care* 2017; 21: 74.
43. Monard C, Rimmele T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif* 2019; 47 Suppl 3: 1-14.
44. Wei T, Chen Z, Li P, et al. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock: A case report. *Medicine* 2020; 99: e19632-e32.
45. Pickkers P, Vassiliou T, Liguts V, et al. Sepsis Management with a Blood Purification Membrane: European Experience. *Blood Purif* 2019; 47 Suppl 3: 1-9.
46. Rimmer E, Houston B L, Kumar A, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18: 699.
47. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149-62.
48. Knaup H, Stahl K, Schmidt B M W, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care* 2018; 22: 285.
49. Rimmele T, Kellum J A. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012; 116: 1377-87.
50. Borthwick E M, Hill C J, Rabindranath K S, et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD008075.
51. You B, Zhang Y L, Luo G X, et al. Early application of continuous high-volume haemofiltration can reduce sepsis and improve the prognosis of patients with severe burns. *Crit Care* 2018; 22: 173.
52. Zhang L, Feng Y, Fu P. Blood purification for sepsis: an overview. *Precision Clinical Medicine* 2021; 4: 45-55.
53. Rimmele T, Wey P F, Bernard N, et al. Hemofiltration with the Cascade system in an experimental porcine model of septic shock. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 63-70.
54. Quenot J P, Binquet C, Vinsonneau C, et al. Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2111-20.
55. Atan R, Peck L, Prowle J, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of High Cutoff Versus Standard Hemofiltration in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2018; 46: e988-e94.
56. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014; 4: e003536.
57. Hotchkiss R S, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 260-8.
58. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy—A Clinical View. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5543.
59. Alejandria M M, Lansang M A, Dans L F, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001090.
60. Cui J, Wei X, Lv H, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 27.
61. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 628302.

62. Döcke W D, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997; 3: 678-81.
63. Francois B, Jeannot R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight* 2018; 3:
64. Hotchkiss R S, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med* 2019; 45: 1360-71.
65. Inoue S, Bo L, Bian J, et al. Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis. *Shock* 2011; 36: 38-44.
66. Presneill J J, Harris T, Stewart A G, et al. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 138-43.
67. Orozco H, Arch J, Medina-Franco H, et al. Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Surg* 2006; 141: 150-3; discussion 54.
68. Meisel C, Scheffold J C, Pchowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 640-8.
69. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 2014; 5: 73-9.
70. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets* 2021; 32: 314-24.
71. Li X, Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant. *Br J Haematol* 2017; 179: 389-98.
72. Beitland S, Sandven I, Kjærvi L K, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1209-19.
73. Zarychanski R, Abou-Setta A M, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; 43: 511-8.
74. Warren B L, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
75. Kim Y J, Ko B S, Park S Y, et al. Effect of High-dose Antithrombin Supplementation in Patients with Septic Shock and Disseminated Intravascular Coagulation. *Sci Rep* 2019; 9: 16626.
76. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 644-52.
77. Vincent J L, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1993-2002.
78. Levi M, van der Poll T. Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action. *Crit Care* 2007; 11 Suppl 5: S3-S3.
79. Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
80. Ranieri V M, Thompson B T, Barie P S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366: 2055-64.
81. Singer P, Blaser A R, Berger M M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38: 48-79.
82. McClave S A, Heyland D K. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 305-15.
83. Reigner J, Boissrame-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018; 391: 133-43.
84. Marik P E, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017; 151: 1229-38.
85. Fujii T, Luethi N, Young P J, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 423-31.

# Sepsiste Kaynak Kontrolü

Bölüm  
17

275

SALIHA BOZKURT • BURÇİN HALAÇLI

Sepsis, enfeksiyona karşı kontrolsüz yanıt nedeniyle yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır<sup>1</sup>. Bu nedenle, sepsis yönetimindeki köşe taşlarından biri enfeksiyon kaynağının saptanması ve kontrol altına alınmasıdır. Enfeksiyon odağının kontrol altına alınmasıyla patojen mikroorganizmaların çoğalmasının önüne geçilmiş ve konak immün sisteminin yanıtı önündeki engel kaldırılmış olur<sup>2</sup>.

## Sepsis Kaynağının Belirlenmesi

Sepsiste göz ardı edilmemesi gereken noktalardan biri enfeksiyon kaynağının bazı vakalarda kolayca saptanamamasıdır. Odak sorgulaması, fizik muayene, vital bulgular ile kan kültürü, idrar analizi, akciğer grafisinin kaynağı saptamak için yeterli olmadığı durumlarda cerrahi prosedürler gibi daha ileri araştırmalar gerekebilir. Fizik muayenede cerrahi skarlar, santral kateter ve port çevresi, dren ve üriner kateter kontrol edilmeli ve ilk muayenede kaynak saptanamadıysa muayene tekrarlanmalıdır<sup>2</sup>. Potansiyel bir odak düşünülüyorsa görüntüleme yöntemleri ile odak araştırılabilir.

Kültürler, odağın saptanmasında önemli bir araç olmakla birlikte kan, balgam, vücut sıvıları ve diğer dokularda patojen saptanamayabilir ve bu durum 'kültür-negatif sepsis' olarak tanımlanır<sup>3</sup>. Kültür-negatif olgular sıklıkla genç, erkek, düşük akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II skorlu ve son 48 saat içinde antibiyotik almış hastalar olup kültür-negatif ve kültür-pozitif hastalar arasında başvuru sırasındaki vital bulguların benzer olduğu görülmüştür<sup>4</sup>.

## Kaynak Kontrolünde Zamanlama

Sepsis tedavisindeki temel elementlerden biri kaynak kontrolüdür. Ancak kaynak kontrolünün zamanlaması net değildir. Kaynak kontrolü sağlanmadığında hastalığın ilerleme hızı ve ciddiyeti göz önüne alınarak kaynak kontrolünün aciliyetinin belirlendiği ve uygun zamanın seçildiği yaklaşımda 3 seviye bulunmaktadır:

1. Seviye: Nekrotizan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, abdominal kompartman sendromu gibi hızlı ilerleyen hastalıklarda 1-2 saat içerisinde kaynak kontrolü sağlanmazsa morbidite ve mortalite riskinde önemli artış olmaktadır.
2. Seviye: Temel ölçü kaynak kontrolünün mümkün olan en kısa sürede sağlanması olsa da hastanın stabilizasyonunun sağlanması şartıyla, hasta sık kontrol edilerek beklenebilir. Diffüz veya lokalize peritonit, ampiyem, akut kolesistit, postoperatif yara yeri absesi bu durumlara örnek olarak verilebilir.
3. Seviye: Cerrahi kaynak kontrolünün daha kolay yapılması ve çevre dokuya verilebilecek zararın azaltılması adına enfeksiyöz sürecin oturmasının beklendiği durumlardır. Örneğin pankreatit nekrozunda hasta stabil ve başlangıç tedavisine iyi yanıt verdiyse seçilen yaklaşım budur<sup>5</sup>.

İntraabdominal enfeksiyona bağlı sepsiste hipotansiyon geliştikten sonraki ilk 3 saatte kaynak kontrolü sağlandığında mortalite %25 iken, 12 saatten fazla gecikme olursa mortalite %60'a kadar yükselmektedir<sup>6</sup>. 154 gastrointestinal perforasyon nedeni septik şok vakasının prospektif incelenmesinde cerrahi müdahale 6 saatten geç yapıldığında 60 günlük mortalite %100 olarak bulunmuştur<sup>7</sup>.

Sepsis ve septik şok olarak izlenen 1011 yoğun bakım hastası ile yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada 422 hastada girişimsel veya cerrahi kaynak kontrolü ihtiyacı olduğu; kaynak kontrolünün 6 saatten geç sağlandığı hastalarda 28-günlük mortalite %42 olarak saptanırken, daha erken kaynak kontrolü sağlanan hastalarda 28-günlük mortalite %26 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ )<sup>8</sup>.

## Kaynak Kontrol Yöntemleri

Mikroorganizmaya immün sistemin verdiği yanıt ilk ve en temel kaynak kontrolüdür. Enfeksiyon ile immün sistem aktive olur, vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilite artışı ile aktive nötrofiller dokuya geçer. Makrofaj ve endotelial hücrelerin aktivasyonu ile IL-1, tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa ve IL-6 gibi sitokinler salınır. Mikroorganizma, debris ve doku sıvısını içeren fibrin bir kapsül ile çevrelenerek abse formasyonu oluşturulur. Abse formasyonu, mikroorganizmanın yayılmasını önler ancak immün sistemin abse içeriğine ulaşmasına da engel olur<sup>9</sup>. Enfeksiyon sahasındaki mikrobiyal proliferasyon ve nötrofillerden salınan potent mediatörler doku hasarı ve nekrozuna neden olabilir. O nedenle kaynak kontrolü amacıyla vücudun verdiği bu ilk yanıt genellikle yetersiz kalır. Temel olarak 'kaynak kontrolü' mikroorganizma çoğalmasını, doku hasarını önlemek üzere drenaj, debridman, enfekte yabancı cismin uzaklaştırılması ve devam eden mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi aşamalarını içermelidir<sup>10</sup>. Optimal yöntem; fayda-zarar oranı, işlem için hasta transferinin riski, işlem için olacak gecikme ve yöntemin başarı ihtimali göz önüne alınarak seçilir.

## Drenaj

Drenaj, fibröz kapsülle çevrili kapalı alandaki enfeksiyonun kontrollü bir şekilde boşaltılmasıdır. Drenaj bazen spontan olabilir ancak genellikle girişim gerektirir<sup>9</sup>. Amaç abse içeriğinin kontrollü bir fistül aracılığı ile boşaltılmasıdır. Kontrollü fistülün drenaj tamamlanana kadar açık kalması ise drenaj kateteri ile sağlanır. Absenin tamamen boşaltılabilmesi için drenaj kateteri uygun büyüklükte olmalıdır. Yeterli drenaj sağlanamıyorsa ek drenaj kateteri de kullanılabilir.

Drenaj perkütan veya cerrahi olarak, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda gerçekleştirilebilir<sup>5</sup>. Sepsis gibi kritik hastalarda, enfeksiyon sahasındaki inflamasyon ve koagülopati nedeniyle cerrahi girişim zor olacağı için peruktan drenaj yöntemleri ön plana çıkar<sup>5</sup>. Ancak çoklu abse varlığı, anatomik olarak abseye ulaşımın sağlanamaması gibi durumlarda perkütan drenaj uygulamaz veya yetersiz kalır. Bu durumlarda cerrahi drenaj ilk tercihtir. Abdominal sepsiste 'açık abdomen' olarak adlandırılan cerrahi sonrası yara yerinin açık bırakılması da bir drenaj yöntemidir. Uygun yöntem kullanılmasına rağmen bazı abselerde yeterli drenaj sağlanamayabilir ve kaynak kontrolü için nekrotik dokunun debride edilmesi gerekir.

## Debridman

Enfekte veya nekrotik dokunun uzaklaştırılmasıdır. Nekrotik doku IL-1 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ile inflamasyonu tetiklemektedir<sup>11</sup>. Küçük nekrotik dokular fagositer hücreler tarafından degrade edilirken, innate immün sistemin kapasitesini aşan büyüklükteki dokular cerrahi eksizyon veya irrigasyon, ıslak-kuru gaz pansumanı ile uzaklaştırılabilir<sup>12</sup>. Cerrahi debridmanda nekrotize doku kanamanın olduğu canlı dokuya kadar eksize edilir. Devitalize dokunun lokalizasyonu ve komşulukları debridmanı sınırlayabilir. Örneğin nekrotizan pankreatitte tüm dokunun debride edilmesi büyük damar komşuluğu nedeniyle zordur.

## Enfekte Yabancı Cismin Uzaklaştırılması

Yabancı cisim ilişkili enfeksiyonda optimal kaynak kontrolü yöntemidir. Yabancı cismin çeşidi işlemin morbidite riskini değiştirir. Prostetik kalp kapağı, vasküler greft veya peritoneal diyaliz kateterinin çekilmesi riskli olduğundan öncelikle girişimsel olmayan yöntemler ile vaka yönetimi yapılır<sup>13</sup>. Prostetik eklem, kardiyak cihazlar, vasküler kateterler, üriner kateterler sepsis kaynağı olabilir. Yabancı cisimlerde biyo-film tabakası antibiyoterapiye direnç oluşturur. Bu nedenle tedavideki önemli basamaklardan biri yabancı cismin çıkarılmasıdır.

## Devam Eden Kontaminasyonun Önlenmesi

Sepsis organ bütünlüğü bozulması nedeniyle gelişmişse mutlak yöntem anatomik yapının düzeltilmesidir. Örneğin gastrointestinal perforasyon ilişkili sepsiste sebep kitle ise rezeksiyonu, travma ise primer onarımı yapılması kontaminasyon kontrolü için gereklidir.

## Sistemlere Göre Kaynak Kontrolü

### Santral Sinir Sistemi

Sepsis hastalarının ancak %1 kadarında kaynak santral sinir sistemi (SSS)'dir<sup>14</sup>, ancak mortalite ve morbiditesi yüksektir<sup>2</sup>. Kaynak menenjit, ensefalit, beyin absesi ve epidural abse olabilir. Klinik şüphe varlığında, kontraendike değilse lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. LP sonrası ampirik antibiyotik başlanması önerilmektedir. Antibiyotik öncesi intravenöz deksametazon uygulaması bakteriyel menenjitlerde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Abse formasyonu saptandığında ekstraventriküler drenaj sistemi gibi yöntemlerle boşaltılmalıdır.

### Pulmoner

Sepsis hastalarının % 32'sinde kaynak respiratuar sistemdir<sup>15</sup>. Pnömoni hastalarının %96'sı nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük semptomlarından en az birini taşır. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri akciğer direkt grafisidir. Ancak küçük infiltrasyonlarda, süperpozisyon nedeni ile iyi görüntülenemeyen alanlardaki infiltrasyonlarda ve enfeksiyonun erken döneminde grafide değişiklik görülmeyebilir. Buna ek olarak şüpheli infiltrasyon pulmoner ödem, kronik akciğer hastalığı veya eski bir enfeksiyonun rezolüsyon sürecine de işaret edebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi ile yapılan karşılaştırmada hastaların %27'sinde akciğer grafisinde yanlış pozitiflik saptanmıştır<sup>16</sup>.

Bakteriyel pnömoni, travma veya girişime sekonder gelişen ampiyem varlığında antibiyoterapinin yanında göğüs tüpü ile tam drenaj sağlanmalıdır. Ampiyemin yalnızca aspire edilmesi yeterli değildir. Göğüs tüpü ile yeterli drenaj sağlanamazsa kaynak kontrolünün geciktirilmemesi için video yardımlı torasik cerrahi veya rijid torakoskop ile boşaltılmalı, yeterli olmadığı durumda cerrahi düşünülmelidir. Bakteriyel pnömoni, yabancı cisim, septik emboli vs. sonrası gelişen akciğer absesi bronkoskopik veya perkutan drene edilerek hem kaynak kontrolü sağlanır hem de mikrobiyolojik tetkiklerle antibiyoterapi yönlendirilmiş olur. Kliniği stabil olmayan hastalarda perkutan kateter ile sürekli drenaj sağlanabilir. Mediastinit sıklıkla torasik cerrahi sonrası gelişir. Kesin tedavi cerrahi alanın yeniden açılarak drene edilmesi ve nekrotik dokunun debride edilmesidir<sup>9</sup>.

### Abdomen

Sepsis vakalarının %23'ü abdominal kaynaklıdır<sup>15</sup>. İntraabdominal enfeksiyonların başvurusu ve ciddiyeti vakalar arasında belirgin farklılık taşır. Bu nedenle mortalite



oranları değişkenlik gösterir. Çoğunlukla polimikrobiyaldir ve kontrolü için cerrahi girişim gerekir. İntraabdominal enfeksiyonlar komplike olan ve olmayan enfeksiyonlar olarak iki majör sınıfa ayrılabilir. Komplike olmayan enfeksiyonlarda anatomik bozukluk yoktur ve enfeksiyon tek organa sınırlıdır. Komplike enfeksiyonlarda ise enfeksiyon yayılarak abse, peritonit ve anatomik bozukluğa sebep oluşturur. Bu nedenle abdominal sepsis şüphesi varsa ileri görüntüleme yöntemleri düşünülmelidir. Karın grafisi obstrüksiyon durumunda yol göstericidir. Biliyer patolojilerde ultrasonografi tercih edilir. BT incelemenin sensitivite ve spesifitesi yüksektir. BT incelemesinde yalnızca intravenöz (IV) kontrast verilmesi yeterli olabilmektedir. Ancak sepsis hastasında kontrast madde kararı renal fonksiyonlar değerlendirilerek, kar-zarar oranı gözetilerek verilmelidir. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu, peritonit, apandisit, kolesistit ve mezenter vasküler olaylarda hızlı cerrahi kaynak kontrolü sağlanmalıdır. İntraabdominal absede kateter drenaj yöntemi cerrahi öncesi hemodinamik stabilite sağlanana kadar geçici olarak tercih edilebilir. İyi sınırlanmış koleksiyon olmaması, debride edilecek nekrotik doku varlığı gibi durumlarda perkütan yöntemler yetersiz kalır ve laparotomi yapılması gerekir<sup>13</sup>. Yaşlı ve bilinç durumu bozulmuş olan hastalarda muayene bulgusu yoksa abdominal sepsis atlanabilmekte ve cerrahi girişim gecikebilmektedir. Bu nedenle odak bulunamadığında intraabdominal enfeksiyon olasılığı akla gelmeli; tekrarlayan fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile odak araştırılmalıdır.

## Genitoüriner Sistem

Sepsis vakalarının %16'sında kaynak genitoüriner sistemdir. Özellikle yaşlı hastalarda sepsisin sık kaynaklarından biridir. Ürosepsisin en önemli risk faktörü üriner kateterdir. Sepsis düşünülen hastalarda idrar analizi ile nitrit, lökosit esteraz, beyaz küre ve bakteri araştırılmalıdır. İdrar kültürü tanıda altın standarttır, ancak sonuçlanması zaman alır. Yaşlılarda, bakım hastalarında %50'ye varan oranlarda asemptomatik bakteriüri görülebilir<sup>17</sup>. Bu nedenle semptom, fizik muayene bulgusu ve idrar analizi ile etken-kolonizasyon ayrımı yapılarak odak kabul edilmelidir.

Ürosepsis hastalarının %10'unda üriner sistem obstrüksiyonu bulunmaktadır. Obstrüksiyonlu ürosepsiste mortalite %30 iken, obstrüksiyonsuz ürosepsiste %10'dur<sup>18</sup>. Görüntüleme ile taş, kitle, basıya bağlı obstrüksiyon varlığı ve yeri belirlendikten sonra perkütan veya cerrahi girişimle idrar akışı tekrar sağlanmalıdır. Turbo-ovaryan abse, pelvik inflamatuvar hastalık, Fournier gangreni genitoüriner sistemin sepsis kaynaklarından biridir ve cerrahi girişim gerektirir<sup>2</sup>.

## Deri

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları sepsisin nadir nedenlerinden biridir. Yoğun bakımda izlenen 1052 sepsis ve septik şok hastasının %5'inde odak deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olarak bulunmuştur<sup>19</sup>. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları özellikle immünsüprese hastalarda ciddi seyirli olabilmektedir. Nekrotizan yumuşak

doku enfeksiyonlarında Clostridial myonekroz sıklıkla sepsis ve ölümle sonuçlanır. Travma veya operasyon sonrası gelişen nekrotizan enfeksiyonlar tipik olarak polimikrobialdır; aerob, anaerob, gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler birlikte etken olur. Myonekroz gelişmeyen ve travma öyküsü olmayan nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında etken genellikle A grubu beta hemolitik streptokoklardır<sup>9</sup>.

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında hipotansiyon, bilinç değişikliği, muayene ile uyumsuz ağrı, hızlı progresyon, krepitasyon, bül ve doku nekrozu olmaktadır. Direkt grafide yumuşak dokuda gaz görülmesi nekrotizan deri enfeksiyonunu destekler, ancak bu bulgu her enfeksiyon etkeninde görülmez. Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku incelemesinde altın standarttır<sup>2</sup>.

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında başlangıcın selülite benzemesi, doku nekrozu, krepitasyon, bül, ekimoz gibi klasik bulgularının hastaların %15-60'ında başlangıçta bulunmaması nedeniyle tanı gecikebilir<sup>20</sup>. Antibiyoterapi yeterli görülür ve debridman akla gelmeyebilir. Oysa bu hastalarda mortaliteye en çok katkı sağlayan durum tanı ve tedavinin gecikmesidir<sup>21</sup>. Deri nekrozu, bül, ekimoz, krepitasyon, grafide dokuda gaz görülmesi durumunda gram pozitif-negatif, anaerob etkili antibiyoterapi yanında debridman ve gerekli görülürse operasyon kararı alınmalıdır<sup>9</sup>. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu mortalitesini araştıran, 65 hastalık bir çalışmada başvurudan operasyona kadar geçen ortalama zaman ölümle sonuçlanan vakalarda 90 saat iken, mortal olmayan vakalarda 25 saat bulunmuştur ( $p = 0,0002$ )<sup>22</sup>. Yapılan debridman veya operasyonun yeterliliğinin değerlendirilmesi ve yeni gelişen nekroz alanlarının kontrolü için operasyonun 6-12 saat<sup>23</sup> ile 2 gün aralığında yapılması önerilir<sup>24</sup>.

## Klinik Çalışmalar

Sepsis ve septik şok nedeniyle takip edilen yoğun bakım hastalarında kaynak kontrolünün mortalite ile ilişkisini inceleyen, 3663 hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada hastaların %32'sinde abdominal, üriner, yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle kaynak kontrolü ihtiyacı olmuş ve kaynak kontrolü sağlanmıştır. Diğer hastalarla karşılaştırıldığında bu hastaların yaşlı, majör organ disfonksiyonu olan, bakteriyemik olduğu; inflamatuvar marker ve laktik asit düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalık ciddiyeti daha ağır olmasına rağmen kaynak kontrolü yapılan grupta yoğun bakım mortalitesi düşük (%21,2 vs %25,1;  $p=0,01$ ) bulunmuştur. Kaynak kontrolü hastaların %75'inde 12 saat içerisinde sağlanmış; 12 saatten geç sağlanması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (%27,6 vs % 27,8;  $p=0,78$ )<sup>25</sup>. Abdominal sepsis olup 'açık-karın' tekniği ile tedavi edilen 111 hastanın kaynak kontrolü zamanı ile hastane mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif bir çalışmada ise 6 saatten geç sağlanan kontrol kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (mortalite %27 vs %9;  $p=0,04$ )<sup>26</sup>.

## Sonuç

Sepsis ve septik şok hastalarında enfeksiyonun spesifik anatomik odağı hızlı bir şekilde tanımlanmalı ve kaynak kontrolü için uygun olan yöntem (abse drenajı, enfekte nekrotik dokunun debridmanı, enfekte yabancı cismin çıkartılması, devam eden mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi) belirlenerek hızla uygulanmalıdır. Odak olduğu düşünülen intravasküler kateter, yeni vasküler giriş yolu sağlandıktan sonra hemen çekilmelidir.

İntraabdominal abse, gastrointestinal perforasyon, volvulus, kolanjit, kolesistit, obstrüksiyon veya abse ile ilişkili pyelonefrit, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları ve derin doku enfeksiyonları (ampiyem veya septik artrit gibi) gibi durumlar antibiyoterapinin yanında girişimsel yöntemlerle kaynak kontrolünü gerektiren durumlardır. Enfeksiyonun en geç 6-12 saat içerisinde kontrol altına alınması önemlidir. Gözlemsel çalışmalar gecikme durumunda yaşam süresinin kısalacağını göstermiştir.

## Kaynaklar

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
2. Oliver ZP, Perkins J. Source Identification and Source Control. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):43-58.
3. Li Y, Guo J, Yang H, Li H, Shen Y, Zhang D. Comparison of culture-negative and culture-positive sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):167.
4. Sigakis MJG, Jewell E, Maile MD, Cinti SK, Bateman BT, Engoren M. Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1300-9.
5. De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(5):489-94.
6. Care P-o. The Higher Risk General Surgical Patient: Towards Improved Care for a Forgotten Group.
7. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care.* 2014;18(3):R87.
8. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care.* 2014;18(2):R42.
9. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl):S513-26.
10. Gullo A, Foti A, Murabito P, Li Volti G, Astuto M, Stissi C, et al. Spectrum of sepsis, mediators, source control and management of bundles. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2:906-11.
11. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007;13(7):851-6.
12. Marshall JC, Al Naqbi A. Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23(1):99-114.
13. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S49-62.
14. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):814-20.
15. Alberti C, Brun-Buisson C. The Sources of Sepsis. In: Vincent J-L, Carlet J, Opal SM, editors. *The Sepsis Text.* Boston, MA: Springer US; 2002. p. 491-503.

16. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2013;31(2):401-5.
17. Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician.* 2020;102(2):99-104.
18. Reyner K, Heffner AC, Karvetski CH. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *Am J Emerg Med.* 2016;34(4):694-6.
19. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama.* 1995;274(12):968-74.
20. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg.* 2000;191(3):227-31.
21. Lille ST, Sato TT, Engrav LH, Foy H, Jurkovich GJ. Necrotizing soft tissue infections: obstacles in diagnosis. *J Am Coll Surg.* 1996;182(1):7-11.
22. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg.* 1995;221(5):558-63; discussion 63-5.
23. Callahan TE, Schechter WP, Horn JK. Necrotizing soft tissue infection masquerading as cutaneous abscess following illicit drug injection. *Arch Surg.* 1998;133(8):812-7; discussion 7-9.
24. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg.* 1996;224(5):672-83.
25. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(1):11-9.
26. Rausei S, Pappalardo V, Ruspi L, Colella A, Giudici S, Ardita V, et al. Early Versus Delayed Source Control in Open Abdomen Management for Severe Intra-abdominal Infections: A Retrospective Analysis on 111 Cases. *World J Surg.* 2018;42(3):707-12.

# Çoklu Organ Yetmezliği

Bölüm  
18

283

GÜLÇİN YAMANYAR • GÖKSEL GÜVEN

Sepsis, yüksek morbidite ve mortalite oranı ile seyrederek, ekonomi üzerine ciddi olumsuz etkileri bulunmaktadır. Sepsis mortalitesi %20-30 olarak bildirilirken, şok varlığında bu oran %40-50'lere kadar yükselmektedir. Sepsis mortalitesinin en önemli nedeni olarak çoklu organ yetmezliği karşımıza çıkmaktadır<sup>1</sup>. Çoklu organ yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS), 1991 yılında Consensus Conference of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine tarafından 'bir hastada hemoastazın, müdahale olmaksızın devam ettirilemeyecek şekilde organ fonksiyonlarında değişiklik olması' olarak tanımlanmıştır<sup>2</sup>.

Sepsiste çoklu organ yetmezliğine neden olan mekanizmalar hala tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Ancak yaygın olarak kabul edilen görüş, doku perfüzyonunda bozulma sonucunda gelişen doku hipoksisinin ve immün sistemin kontrolsüz aktivasyonunun ana mekanizmaları oluşturduğu yönündedir. Burada doku perfüzyonu global olarak artmış olabilir ancak mikrovasküler perfüzyondaki heterojenite doku oksijenizasyonundaki bozukluk ile seyrederek. Mikrosirkülasyonun septik organ disfonksiyonundaki önemi gün geçtikçe daha fark edilir olmaya başlamıştır. Endotelium; vazomotor tonus, vasküler permeabilite, koagülasyon, anjiogenez, lipit metabolizması, inflamasyon ve lökosit hareketleri üzerinde majör düzenleyici role sahiptir. Endotelial disfonksiyon, lökosit adezyonunda artış, koagülasyonun aktivasyonu, vazodilatasyon ve bariyer fonksiyonunun kaybına yol açarak vasküler kaçak ve doku ödemeine neden olur. Koagülasyon kaskatının aktivasyonu ile mikrotrombüs oluşumu, beyaz ve kırmızı hücre depozitleri ve intravasküler koagülasyon ortaya çıkar ki bu da bozulmuş oksijen sunumu ve mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma ile organ disfonksiyonu ile sonuçlanır.

Tüm organ sistemlerindeki değişiklikler hafif bozukluktan organ yetmezliğine kadar değişen derecelerde ortaya çıkabilir ve yetmezlik gelişmesi geri dönüşümsüz olacağı anlamını taşımaz. Bir diğer önemli nokta ise 'organ-organ crosstalk' mekanizması nedeniyle sadece tek bir organ yetmezliği görülmesi nadirdir. Bir organ sisteminde ortaya çıkan yetmezlik diğer organlardaki yetmezliği tetikleyecektir. Bir sep-

sis kohortunda hastaların %56'da sepsis tanısı sırasında 2-3 organ yetmezliği olduğu gösterilmiştir. En sık pulmoner yetmezlik (%75) izlendiği, kardiyovasküler (%59) ve renal yetmezliklerin (%40) en sık saptanan diğer organ yetmezlikleri olduğu kaydedilmiştir<sup>3</sup>.

Organ disfonksiyonunun objektif değerlendirmesi için Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru kullanılabilir<sup>4</sup>. SOFA skoru ile respiratuar, hematolojik, kardiyovasküler, hepatik, renal ve santral sinir sistemi değerlendirilerek her sistem için 0-4 arası puanlama yapılır (Tablo 18.1). Sepsisli hastalarda mortalitenin tahmininde iyi bir prediktif değere sahiptir<sup>5,6</sup>. Aynı altı organ sistemini değerlendirilen ve sık kullanılan iki skorlama sistemi daha bulunmaktadır. Bunlar Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) ve Logistic Organ Dysfunction System Score (LODS)'larıdır<sup>7,8</sup>. SOFA skoru, basitliği, prediktif değeri ve Sepsis-3 tanımlamalarına da dahil edilmeyle birlikte daha fazla benimsenmiş ve daha yaygın kullanılmaktadır.

**Tablo 18.1** SOFA skoru

Sistem	0	1	2	3	4
Solumun					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı mmHg	≥400	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon					
Trombosit sayısı X 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepatik					
Bilirubin mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	OAB ≥70 mmHg	OAB <70 mmHg	Dopamin≤5* veya dobutamin	Dopamin>5 veya adrenalin ≤0.1 veya noradrenalin ≤ 0,1*	Dopamin>15 veya adrenalin>0.1 veya noradrenalin > 0,1*
Santral sinir sistemi					
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dL) veya idrar çıkışı (mL/gün)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 veya <500 mL/gün	>5 veya <200 ml/gün

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, PaO<sub>2</sub>: parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen, OAB: ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow Koma Skalası; dozlar µcg/kg/dk olarak belirtilmiştir

## Santral Sinir Sistemi

Septik ensefalopati (SE), sepsis varlığında izlenen yaygın serebral disfonksiyon olarak tanımlanır. Tanı için, santral sinir sistemi enfeksiyonları, yapısal beyin hastalıkları, toksik ve metabolik ensefalopati nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir. Sepsis nedeniyle takip edilen hastaların yarısından fazlasında ensefa-

lopati izlenmektedir<sup>9</sup>. Bakteriyemi ve çoklu organ yetmezliği durumunda sıklığı artmaktadır.

Sepsis ilişkili ensefalopatinin patofizyolojisi hala net olarak anlaşılabilmiş değildir. Yaygın olarak kabul edilen mekanizma, serebral kan akımında azalma, kan-beyin bariyerinde bozulma, lokal inflamasyon, beyin ödemi ve inflamatuvar mekanizmalar gibi birden çok patofizyolojik sürecin ortak sonucu olarak ortaya çıktığı yönündedir. Septik şok nedeniyle ölen hastalarda spesifik nöropatolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Yakın dönem çalışmalardan elde edilen datalarda sepsis ilişkili serebral değişiklikler arasında serebral iskemi, hemoraji ve mikroabseler gösterilmiştir<sup>10</sup>. Normal serebral fonksiyonların devamı için serebral mikrosirkülasyonun düzgün çalışması önem taşımaktadır. Sepsis sırasında serebral mikrosirkülasyonda bozulma olduğuna dair kanıtlar artmaktadır ve bu bozulma septik ensefalopati patogenezinde önemli bir rol almaktadır<sup>11</sup>.

Klinik olarak, hafif ajitasyon ve konfüzyondan, deliryum, stupor ve komaya varan bir spektrumda bilinç durumunda bozulma sıklıkla görülür. Bazı hastalarda kas rijiditesi, tremor ve nöbet izlenebilir. Yoğun bakım ünitesinde sedatif ajanların kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipoglisemi ve ağır hipoksemi varlığı SE'nin değerlendirilmesinde zorluklara neden olabilmektedir. SE, sepsis nedeniyle takip edilen bir hastada akut mental durum değişikliği varlığında akla gelir ve böyle bir hastanın değerlendirilmesinde öncelikli hedef, santral sinir sistemi enfeksiyonları, inme ve non-konvulsif status epileptikus gibi mental durum değişikliğine neden olabilecek tanıların dışlanmasıdır. Özellikle nörolojik muayenede fokal kranial sinir bulguları, afazi veya hemiparezi gibi lateralizan bulguların varlığı nadirdir ve mutlak diğer nörolojik bozuklukların dışlanmasını gerektirir. Erken dönem etkilerinden ayrı olarak, septik ensefalopatinin uzun dönem bilişsel bozukluk ve psikolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Taburculuktan bir yıl sonra, hafıza sorunları, depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluklar hastaların %40'ına yakınında farklı şiddetlerde görülebilmektedir<sup>12</sup>. Kranial görüntüleme ve otopsi çalışmalarında uzun dönem kognitif bozuklukların nörodejeneratif mikrogial aktivasyon ve diffüz iskemik beyin hasarı ile ilintili olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır<sup>13</sup>.

Klinik yansımadaki değişkenlikler nedeniyle SE tanısı koymak klinisyenler için zorlayıcı olabilir. Ensefalopatiye neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra muayene ile birlikte Glasgow Koma Skoru, Confusion Assessment Method for the ICU (CAM), Richmond Agitation Sedation-Scale (RASS) gibi skorlama sistemlerinden yararlanılabilir<sup>14</sup>. Bu skorlamalar SE tanısı için spesifik olmamakla birlikte septik hastalardaki bilişsel durum değişimlerini saptamak ve takip etmek açısından faydalı olacaktır. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde lokal inflamasyon veya kan-beyin bariyerinde bozulmaya işaret eden hafif protein artışı görülebilir ancak SE'ye özgü bir bulguya rastlanmaz. Elektroensefalografi, sepsis hastalarında kortikal fonksiyonlardaki değişimleri saptayabilir. Zemin aktivitesinde yavaşlama sıklıkla izlenir ve hafif şiddette bir ensefalopati varlığında sıklıkla teta dalgaları izlenirken ağır ense-

falopati durumunda delta dalga aktivitesi ve daha nadiren burst-supresyon paterni izlenebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde trifazik dalga paterni izlenebilir. Klinik olarak ensefalopati saptanmayan septik hastalarda dahi elektroensefalografi (EEG)'de yavaş dalga paterni izlenebilir. Bu anormal EEG paternleri SE'ye özgü olmayıp diğer nedenlerle ortaya çıkan ensefalopati tablolarında da izlenir. Bununla birlikte EEG ile non-konvulziv status epileptikus ayırıcı tanısının yapılması da sağlanmış olacaktır. SE'ye spesifik bir biomarker bulunmamaktadır. Ancak klinik olarak ensefalopati saptanan bir hastada diğer nedenlerin ekartasyonu açısından elektrolit seviyeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır.

Beyin görüntüleme yöntemleri sıklıkla normal olarak saptanır. Daha nadiren beyaz cevherde sinyal artışı ve iskemik lezyonlar izlenebilir. Sepsis ilişkili posterior reversible ensefalopati sendromu da bu hastalarda görülebilir. SE'nin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Genel yaklaşım, septik şok yönetimi, nörotoksik ajanlardan kaçınılması, deliryumu önlemeye ve düzeltmeye yönelik düzenlemeler ve varsa epileptik nöbetlerin tedavisi şeklindedir. Deliryumun önlenmesinde dikkat edilmesi gerekenler arasında, sedatiflerin erken kesilmesi, benzodiazepinlerden kaçınma, hasta oryantasyonunun sağlanması, uygun ışıklandırma, erken mobilizasyon, uykusuzluktan kaçınma ve gürültü kontrolü sayılabilir. İnsan çalışmalarında deksmedetomidine gibi alfa agonist ajanların nöroprotektif etkileri gösterilmiş ve lorazepamla karşılaştırıldığında septik hastalarda deliryumsuz gün sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Antipsikotik ajanlar ajitasyon ve halüsinasyon gibi semptomların düzeltilmesinde etkili olabilir ancak hipoaktif fazda etkinlikleri zayıftır.

## Böbrek

YBÜ'de takip edilen hastaların yaklaşık %35-65'inde akut böbrek hasarı (ABH) gelişmektedir. Bu hastaların %40-70'i sepsis ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır<sup>16</sup>. Uzun yıllar boyunca ABH'ya neden olan ana patofizyolojik mekanizma olarak şoka bağlı hipoperfüzyon ve renal kan akımında azalma kabul edilmiştir. Ancak kan akımında azalma ve vazokonstriksiyon, sepsis ilişkili ABH'sı olan hastaların tamamında görülmemektedir. Hayvan modellerinde, sepsis ilişkili ABH'da renal kan akımının korunmuş ve hatta artmış olabileceği gösterilmiştir<sup>17</sup>. Brenner ve ark.'nın ABH gelişen yoğun bakım hastalarında termodilüsyon yöntemi ile renal kan akımını ölçtükleri bir çalışmada renal kan akımı normal olmasına rağmen ABH gelişebileceği gösterilmiştir<sup>18</sup>. Sepsis ilişkili ABH'da böbrekte iskemik hasar geliştiği genel olarak kabul görmektedir ancak bu hasarın renal kan akımındaki bozulmadan çok inflamatuvar parametrelerin direkt doku üzerine etkisi ve mikrodolaşımdaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sepsis ilişkili ABH patofizyolojisinde, sepsisteki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar değişiklikler sonucunda gelişen mikrovasküler değişiklikler, endotel hasarı, sitokin salınımı, tromboz ve inflamatuvar yanıtın rolü olduğu son dönemdeki çalışmalarda öne çıkmaktadır<sup>19</sup>.



Septik ABH'da başlıca fonksiyonel değişiklik glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmadır. GFR'deki bu azalma koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilir. Azalmış GFR DAMPs ve PAMPs gibi toksinlerin daha az filtre edilmesi ve sonuç olarak toksin maruziyeti ve strese bağlı tubuler hücre hasarının sınırlandırılması anlamına gelir. Aynı zamanda azalmış GFR daha düşük enerji tüketimi demektir.

2004'e kadar kritik hastada ABH tanımıyla ilgili görüş birliği yoktu. RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) sınıflaması 2004 yılında geliştirildi ve yine aynı yıl AKIN (Acute Kidney Injury Network) ABH'nın uluslararası kabul gören tanımlamasını yaptı ve 2007 yılında AKIN kriterleri ortaya çıktı. 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterleri KDIGO klavuzunda birleştirildi. ABH tanımı, serum kreatinin konsantrasyonu, idrar miktarı ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacını baz alan KDIGO klavuzuna göre üç kategoride değerlendirilir (Tablo 18.2)<sup>20</sup>.

**Tablo 18.2** KDIGO Klavuzu

KATEGORİ	KREATİNİN	İDRAR MİKTARI
STAGE 1	1 haftada 1,5-1,9 kat veya 48 saatte >0,3 artış	6-12 saat süre ile <0,5 mL/kg/s
STAGE 2	Bazal kreatininden 2-2,9 kat artış	12 saat süre ile <0,5 mL/kg/s
STAGE 3	Bazal kreatininden 3 kat artış veya kreatinin düzeyi >4 veya RRT başlanması	24 saatten uzun süre ile <0,3 mL/kg/s veya 12 saatten uzun süredir anüri

*KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, RRT: renal replasman tedavisi*

Kritik bir hastada ABH saptandığında öncelikle pre-renal, renal ve post-renal etiyolojiler açısından hasta hızlıca değerlendirilmelidir. ABH'lı hastalarda obstrüktif üropatiyi ekarte etmek için ultrasonografi ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek büyüklüğü, ekojenitesi ve kortikal kalınlık ölçümleri yapılarak obstrüksiyonun derecesinin ve renal hasarın nedeninin saptanmasına yardımcı olur. Kreatinin üretiminin kritik hastalıkta azalabileceği, ilaç ve volüm durumundan etkilenebileceği, idrar çıkışının ise diüretik kullanımından etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle ABH'nın tanısında farklı serum ve idrar biyomarkerlerinin kullanımı gündeme gelmektedir. IL-18, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin-c, kidney injury molecule-1, ve liver-type fatty acid-binding protein üzerinde en çok çalışılan biyomarkereklardandır<sup>21</sup>.

ABH'nın yönetimi, sepsisin kontrolü, yakın takip ve organ koruyucu yaklaşımları gerektirmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun muhtemel nedeni sepsis olsa da ilaçlar, hipovolemi, radyolojik kontrast maruziyeti gibi nedenler ABH gelişimine katkıda bulunabilir. Nefrotoksik ajanlardan kaçınmak ve böbrek fonksiyon bozukluğunda ilaç dozlarının ayarlanması önem taşır.

ABH'nın önlenmesinde uygun sıvı yönetimi ve hedef ortalama arter basıncının (OAB) sağlanması önem taşımaktadır. Renal venöz konjesyon ve renal interstisyel

ödem varlığı sepsis ilişkili böbrek hasarı gelişimi veya kötüleşmesine katkıda bulunmaktadır. Renal volüm artışı ile kompliyansı düşük renal kapsül nedeniyle intrarenal basınçta belirgin artış meydana gelir. Venöz konjesyonun sonucunda transrenal basınç gradientinde düşme ve renal kan akımında azalma ortaya çıkar.

Sıvı resüsitasyonu sırasında, normal hemodinamiyi sağlarken aşırı sıvı yükünden kaçınacak şekilde dengeyi sağlamak kritik önem taşımaktadır. Gözlemsel çalışmalarda fazla sıvı yükünün ABH gelişimi ve ilerlemesiyle ilintili olduğu ve ABH hastalarında mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir<sup>22</sup>. ABH açısından risk altındaki hastalarda resüsitasyon sıvısı olarak dengeli kristaloid sıvılar önerilmektedir<sup>22</sup>. İnsan ve hayvan çalışmalarında, sepsiste klor içeriği yüksek sıvılarla (%0,9 salin) renal fonksiyonlarda kötüleşme izlenmiştir bu nedenle daha fizyolojik klor içeriği olan dengeli kristaloid sıvılar tercih edilmelidir<sup>23</sup>.

ABH'nin önlenmesi için genel görüş gerekli minimum OAB değerinin 65 mmHg'nin üzerinde tutulması yönündedir. 217 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada tedavinin ilk gününde daha yüksek OAB değerleri (72-82 mmHg) sağlanan hastalarda ilk 72 saatte daha düşük oranda ABH gelişimi izlenmiştir. Bu veriler septik şok ve erken evre ABH olan hastalarda OAB'nın >72 mmHg tutulmasının böbrek hasarının ilerlemesine karşı koruyucu olabileceğini desteklemektedir<sup>24</sup>. Bununla birlikte kronik hipertansiyon hastalarında, organ basınç-akım otoregülasyon eğrisinin sağa kayması bekleneğinden OAB değerindeki artışın teorik olarak organ perfüzyonunda iyileşmeyle sonuçlanacağı söylenebilir. Geniş hasta grubunda yapılan bir çalışmanın subgrup analizlerinde kronik hipertansiyon hastalarının OAB değerinin 80-85 mmHg seviyesinde tutulmasının kreatinin seviyelerinde ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacında azalma sağlandığı gösterilmiştir<sup>25</sup>.

Septik şok tedavisinde noradrenalin ilk tercih edilecek vazopressör olarak önerilmektedir<sup>26</sup>. Renal koruma için dopamin kullanımı önerilmemektedir ve noradrenaline kıyasla daha fazla yan etki ile ilişkilendirilmiştir<sup>27</sup>. Vazopressinin septik şokta düşük doz kullanımının noradrenalin ile kıyaslandığında mortalitede azalma sağlamadığı gösterilmiştir<sup>28</sup>. Ancak vazopressin ile tedavi edilen hastalarda ABH progresyonunda yavaşlama ve RRT oranlarında azalma saptanmıştır<sup>29</sup>.

Hayatı tehdit eden sıvı, elektrolit, asit-baz bozuklukları varlığında acil RRT yapılmalıdır. Bunun dışında hasta klinik olarak değerlendirildiğinde RRT ile düzeltilebilecek bir bozukluk varlığında klinisyen tarafından değerlendirilerek tedaviye başlama kararı verilebilir<sup>20</sup>. Ancak sepsis ilişkili ABH olan hastalarda yapılan çalışmalar erken RRT uygulamalarının anlamlı fayda sağlamadığını ve yan etki artışı ve organ yetmezliğinde kötüleşme ile ilişkili olabileceğini göstermiştir<sup>30,31</sup>. 174 hastayla yapılan bir çalışmada erken ve geç başlanan gruplar arasında mortalite açısından fark bulunmazken geç başlanan grupta renal iyileşme ve idrar çıkışlarında artış açısından anlamlı fark izlenmiştir<sup>32</sup>. RRT kararı verilirken kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin eşik değerlerinden çok trendlerinin dikkate alınması önerilmektedir<sup>20</sup>. Sürekli renal replasman terapisi (SRRT), daha iyi hemodinamik stabilite ve daha kolay sıvı uzaklaştırması sağlaması açısından aralıklı hemodiyalize göre daha avantajlıdır. Ancak

daha uzun süre antikoagulan kullanım gerekliliği ve vasküler erişimle ilgili daha fazla komplikasyon yaşanması dezavantajları olarak sayılabilir. Yakın dönem çalışmalar iki uygulama arasında mortalite açısından fark gösterememiştir ancak intermittan hemodiyaliz SRRT ile karşılaştırıldığında renal fonksiyonlarda daha geç düzelme ile ilintili olabilir<sup>33</sup>. Periton diyalizi ise etkinliği daha düşük bir yöntem olarak sepsis ilişkili ABH'da uygulanabilir<sup>34</sup>. RRT dozunun incelendiği çok sayıda çalışmada doz artırımının anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiştir<sup>35-37</sup>. SRRT dozu olarak 20-25 mL/kg/saat önerilmektedir<sup>38</sup>. Klinisyenler, hasta için en uygun olduğunu düşündükleri, yeterli klirens ve ultrafiltrasyonun sağlanacağı bir RRT uygulaması tercih etmeli ve aralıklı diyaliz için haftalık ortalama 3,9 Kt/V olacak şekilde ve SRRT için 20-25 mL/kg/saat dozunda tedaviye başlamalıdır<sup>20</sup>.

## Kardiovasküler Sistem

Sepsis ilişkili miyokardiyal disfonksiyon yaygın bir sepsis komplikasyonu olup hastaların yaklaşık %50'sinde miyokardiyal disfonksiyon bulgularına rastlanmaktadır. Miyokardiyal disfonksiyon varlığı mortalitede önemli bir artışa (%70-90) neden olmaktadır<sup>39</sup>. Sepsis ilişkili miyokardiyal disfonksiyon, sepsise bağlı sağ ve sol kalbin intrinsik miyokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır<sup>40</sup>. Yakın dönem çalışmalarda çok sayıda kompleks moleküler, metabolik ve yapısal değişiklikler tanımlanmıştır.

Pozitron emisyon tomografi ve 18-F fluorodeoxyglucose çalışmaları, global hiperperfüzyon ve hipoksinin septik kardiomyopati üzerindeki rolünün daha önceleri düşünüldüğü kadar önemli olmadığını göstermiştir<sup>41,42</sup>. Miyokardiyal disfonksiyon sepsiste sık görülür ve noniskemik bir miyokardiyal depresyonla açıklanabilecek bir fenomen olduğu düşünülmektedir. Sepsiste miyokardiyal depresyona neden olacak birçok mediyatör ve mekanizma gösterilmiştir ancak kesin nedeni tam olarak belirlenebilmiş değildir. Sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1b), lizozim c, endotolin-1 gibi dolaşımdaki faktörlerin miyokard hücrelerinin kontraktilesi üzerinde direkt inhibitör etkinliği vardır<sup>43</sup>.

Septik şokta artmış kardiak output (CO) ve azalmış sistemik vasküler rezistansla karakterize bir hiperdinamik durum mevcuttur. Erken sepsiste azalmış intravasküler volüm düşük kardiak outputla sonuçlanır. Sıvı resüsitasyonu ile intravasküler volümde düzelme sağlanır ve çoğu hastada CO'da artış sağlanır. Sıvı resüsitasyonu yapılmış sepsisli hastalarda görülen yüksek CO, azalmış sistemik vasküler rezistans septik şoktaki hemodinamik bozukluk için tipiktir. Septik şoktaki hastanın takibinde invaziv kan basıncı takibi yapılması önem taşır. İnvaziv hemodinamik ölçüm yöntemlerinden pulmoner arter kateterizasyonu, santral venöz kateterle karşılaştırıldığında daha fazla hemodinamik parametrenin (kardiak output, pulmoner arter vasküler rezistansı, sistemik vasküler rezistans) ölçümüne olanak tanır. Ek olarak miks venöz oksijen saturasyonu ölçümü ile dolaylı olarak oksijen sunumu veya tüketimi ile ilgili bilgi sağlanabilir. Ancak pulmoner arter kateteri kullanımının yoğun bakım-

da yatış süresi ve mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>44</sup>. Transpulmoner termodilüsyon sistemi CO hesaplamaya ve intratorasik kan hacmi yoluyla preلود tahmin etmeye imkân tanır. Normal CO sepsis ilişkili kardiyomiyopatiyi dışlamaz. Düşük sistemik vasküler rezistans nedeniyle CO yüksek bulunabilir ve kardiyak kontraktileteyi yansıtmaz.

Kardiyak disfonksiyon saptanan hastalarda mutlaka yatak başı elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirme yapılmalıdır. Sepsis ilişkili EKG değişiklikleri, PR intervalinde uzama, QRS amplitüdünde azalma, QT uzaması, dar veya geniş QRS kompleksi, dal blokları ve pozitif defleksiyonlu J dalgaları olarak literatürde bildirilmiştir. Septik kardiyomiyopati, EKG'de ST elevasyonu ve biyomarker artışlarıyla akut koroner sendromu taklit edebilir. EKG değişiklikleri sepsis düzeldikten sonra genellikle normale döner.

Hemodinamik olarak unstabil olan tüm hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, distrübitif şoka bağlı olarak azalmış afterload nedeniyle yüksek ölçülebilir. Tek başına kullanıldığında sepsis ilişkili kardiyomiyopatinin atlanmasına neden olabilir. Sepsis ve septik şoklu hastaların yaklaşık 2/3'ünde sağ ventrikül disfonksiyonu bulunur ve 1 yıllık hayatta kalım için bağımsız risk faktörüdür<sup>45</sup>. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu septik şokta oldukça yaygın olarak izlenir. Sepsis ilişkili myokard disfonksiyonu sırasındaki segmental ventriküller disfonksiyonun klinik yansıması Takotsubo kardiyomiyopatisi ile uyumlu olabilir. Bu durumda sol ventrikülün orta-apikal segmentinin kontraktıl fonksiyonunda azalma, bazal duvarda hiperkinezi ve distal ventrikülde balonlaşma görülür. Plazma troponin seviyeleri (cTnt ve cTnI) kritik hastada sepsis ilişkili kardiyomiyopati için oldukça sensitif ve spesifik olarak tanımlanmıştır. Yüksek troponin seviyesi ölüm riskini 2-5 kat arttırmaktadır<sup>46</sup>. Mehta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek cTnI seviyeleri, daha yüksek vazopressör ihtiyacı, daha yüksek APACHE skoru, ekokardiyografide daha fazla segmenter duvar hareket kusuru ve daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili bulunmuştur<sup>47</sup>. Natriüretik peptidin de sepsiste prognostik değeri mevcuttur. Sepsis hastalarında BNP ve pro-B-type BNP düzeyleri oldukça yüksek saptanmaktadır ve artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir<sup>48</sup>.

Sepsis hastalarında sistemik vasküler yatakta meydana gelen değişiklikler ile mikrodolaşım hasarı ve disfonksiyonunun önemine olan ilgi artmaktadır. Kapiller permeabilite artar, efektif vasküler volüm azalır ve dolayısıyla sistemik perfüzyon bozulur. Bu parasellüler kaçağın, proinflamatuvar moleküller tarafından oluşturulan endotelial hasar ve disfonksiyon sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir<sup>6</sup>. Çoğu vakada yeterli ve rasyonel bir volüm resüsitasyonu ile hacim dağılım anormallikleri giderilebilse de bazı hastalarda övolemik duruma ulaşıldıktan sonra bile yeterli perfüzyonu engelleyen persistan vazodilatasyon durumu görülür. Bu klinik senaryo vasopleji olarak bilinir. Vasküler düz kas nörohormonal uyarı ile kasılamaz ve bu durum derin bir arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Sonuç olarak venöz dönüş için gereken basınç gradiyenti düşer ve CO azalır<sup>49</sup>.

Tedavi yaklaşımı, antibiyoterapinin erken başlanması, sıvı resüsitasyonu, gerektiğinde vazopressör ve inotropik ajanların kullanımı ile şokun yönetimini içermektedir. Pozitif sıvı dengesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterildiğinden sıvı yönetiminde hemodinamik parametrelerin (nabız basıncı değişimi, inferior vena cava kollapsibilite indeksi, pasif bacak kaldırma ve ekspiryum sonu oklüzyon testi vb.) takibi önem taşır. Sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB <65 mmHg olan hastalarda geç kalmadan vazopressör desteği başlanmalıdır. Septik şokta ilk tercih edilen ajan olarak noradrenalin önerilmektedir. İkinci ajan olarak vazopressin veya adrenalin eklenebilir<sup>26</sup>. Noradrenalin, alfa adrenerjik etkinliğiyle afterloadu artırır, CO'nun düşmesine ve kardiyak disfonksiyonun görülür hale gelmesine neden olabilir. Belirtmek gerekir ki bu önerilerin hiçbiri sepsis ilişkili kardiyomiyopatisi olan hastalara özgü olmayıp genel olarak septik şok için hazırlanmış rehberlerdir. Düşük CO gibi miyokardiyal disfonksiyonu düşündüren bulgular ve artmış dolum basınçları varlığında, intravasküler volümün restore edilmesi, sıvı ve vazopressörlerle OAB'nin normalize edilmesine rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi durumunda inotropik ajanların kullanımı düşünülmelidir<sup>26</sup>. CO'su azalmış hastalarda "Surviving Sepsis Campaign" (SSC) tarafından ilk tercih edilen inotropik ajan olarak dobutamin önerilmektedir<sup>26</sup>. İnotropik ajanların septik kardiyomiyopatide kullanımında potansiyel dezavantajları, miyokardiyal ihtiyacın ve vazodilatasyonun artmasıdır. Bu nedenle milrinone ve levosimendan adrenerjik yolağın dışında etki gösterdiğinden teorik olarak avantajlı olabilirler. Septik şokta milrinon ve metoprolol kombinasyonunun kullanıldığı prospektif bir çalışmada kardiyak indeksin arttığı, daha düşük kalp hızı ve yüksek stroke volüm indeksi sağlandığı görülmüştür<sup>50</sup>. Levosimendan ile yapılan bir çalışmada dobutamine yanısız hastalarda hemodinamik parametrelerde iyileşme izlenmiştir<sup>51</sup>. Ancak yedi randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizinde levosimendan, dobutamin ile karşılaştırıldığında mortalitede azalma sağlamadığı gösterilmiştir. Bu veriler sonucunda SSC son kılavuzunda levosimendan kullanılmaması yönünde öneride bulunmuştur<sup>26</sup>. Beta bloker ajanların sepsiste kullanımı tartışmalıdır. Hiperdinamik fazdaki bir hastada herhangi bir negatif inotropik etkinin hasta üzerinde zararlı etkileri olabilir. Ancak artmış adrenerjik aktivitenin septik kardiyomiyopati patogenezinde rolü olduğu göz önüne alındığında, selektif beta blokerlerin kullanımı miyokardiyal oksijen ihtiyacında azalma, diyastolik dolumda artış ve sonuç olarak kardiyomiyopatide düzelmeye yardımcı olabilir. Morelli ve ark. esmolol tedavisiyle stroke volüm ve sistemik vasküler rezistansta artma ve 28 günlük mortalitede düşme göstermiştir. Aynı zamanda esmolol grubunda daha düşük laktat konsantrasyonları saptanmıştır<sup>52</sup>.

## Solumun Sistemi

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) çeşitli nedenlere bağlı olarak akut gelişen, artmış inflamatuvar yanıt ve alveolokapiller membran geçirgenliğinde artışa sekonder pulmoner ödem ve hipoksemi ile karakterize akciğer hasarır<sup>53</sup>. Sepsis

veya septik şok nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık %40'unda ARDS gelişir<sup>54</sup>. ARDS'nin mortalite oranları %35-46 arasındayken sepsis ilişkili ARDS'de 60 günlük mortalite oranları sepsis dışı nedenlerle gelişen ARDS'ye göre daha yüksek saptanmıştır<sup>55</sup>. ARDS gelişimi için pulmoner ve non-pulmoner risk faktörleri tanımlanmıştır. Direkt akciğer hasarının en önemli nedeni pnömöni iken, indirekt hasarın en önemli nedeni pulmoner kaynaklı olmayan sepsistir. Pnömoni, gastrik içeriğin aspirasyonu ve sepsis ARDS olgularının %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Etiyolojisi tam olarak açığa kavuşturulmuş olmasa da yapılan çalışmalar TNF- $\alpha$  ve IL 1- $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla, endotelial bariyer disfonksiyonunun yayılması, platelet aktivasyonu ile mikrotrombüs formasyonlarının oluşması ve nötrofillerin extrasellüler formasyonu ile alveolar bariyer hasarının geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>6</sup>. Alveolokapiller membrandaki şiddetli inflamatuvar hasar, pulmoner ARDS'de epitelyumdaki birincil yaralanma ile veya sepsis gibi ekstrapulmoner ARDS'de endoteliumdaki ikincil yaralanma ile tetiklenebilir. Ek olarak pulmoner ARDS'de akciğerlerde yaygın konsolidasyon izlenirken, ekstrapulmoner ARDS'de ise yaygın interstisyel ödem ve alveolar kollaps görüldüğü saptanmıştır<sup>56</sup>. Özet olarak ARDS, alveolokapiller membranda permeabilite artışına yol açan pulmoner mikrovasküler endotelium ve alveolar epitelyum hasarı ile karakterizedir. Ortaya çıkan non kardiyojenik pulmoner ödem, gaz değişiminde bozulmaya, ventilasyon perfüzyon dengesizliğine, akciğer kompliyansında azalma ve pulmoner arteriyel basınçta artmaya sebep olur.

ARDS tanısında Berlin kriterleri kullanılır (Tablo 18.3)<sup>57</sup>. Ancak, COVID-19 pandemisi sırasında ve sonrasında yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisinin yaygın kullanımı ve özellikle imkanları kısıtlı olan ülkelerde tanı koymayı kolaylaştırmak için yakın zamanda Berlin Kriterlerine eklemeler yapılmıştır. Arter kan gazına ulaşımın kısıtlı olduğu ülkelerde PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>'ye alternatif olarak SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografide bilateral opasitelerin ortaya çıkmasına alternatif olarak akciğer ultrasonografisinde bilateral B-çizgilerinin ve/veya konsolidasyonun bulunması (efüzyon, atelektazi ve kitleye bağlı olmayan) da tanı

**Tablo 18.3** ARDS Berlin Kriterleri

Zaman	7 gün içinde başlayan veya yeni/kötüleşen solunum semptomları
Akciğer görüntülemesi	Plevral effüzyon, atelektazi veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasiteler
Pulmoner ödem nedeni	Kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan pulmoner ödem (objektif değerlendirme gerekir)
Oksijenizasyon	
• Hafif	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : 201-300 mmHg, PEEP veya CPAP $\geq$ 5 cmH <sub>2</sub> O
• Orta	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : 101-200 mmHg, PEEP veya CPAP $\geq$ 5 cmH <sub>2</sub> O
• Ağır	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 mmHg, PEEP veya CPAP $\geq$ 5 cmH <sub>2</sub> O

PEEP: positive end expiratory pressure, CPAP: continue positive airway pressure

kriterlerinde yer almaktadır. Yeni kriterlerde entübe olan ve olmayan hastalar ayrı olarak sınıflanmıştır. Entübe olmayan hastalarda;  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg veya  $SpO_2/FiO_2 < 315$  ( $SpO_2 < 97\%$  ise) (high flow nasal oxygen altında akım  $>30L/dk$  veya NIV/CPAP altında en az  $5cmH_2O$  PEEP desteği ile). Entübe olan hastalarda yine üç sınıf tanımlanmıştır (Hafif:  $200 < PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg veya  $235 < SpO_2/FiO_2 < 315$  ( $SpO_2 < 97\%$  ise), Orta:  $100 < PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg veya  $148 < SpO_2/FiO_2 < 235$  ( $SpO_2 < 97\%$  ise), Ağır:  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mmHg veya  $SpO_2/FiO_2 < 148$  ( $SpO_2 < 97\%$  ise)<sup>58</sup>.

ARDS yönetiminde ilk basamak altta yatan nedenin tedavisidir. Sepsis ilişkili ARDS'de erken resüsitasyon, uygun antibiyotik kullanımı ve kaynak kontrolü ilk yapılması gerekenlerdir. ARDS destek tedavisinde, ventilatör ilişkili akciğer hasarının önlenmesi için akciğer koruyucu ventilasyon uygulamaları ve akciğer ödeminin önlenmesi ve rezorpsiyonunun sağlanması için konservatif sıvı tedavisi yaklaşımları benimsenmiştir<sup>59</sup>. Kılavuzlar tarafından düşük tidal volüm ve havayolu basınçları ile mekanik ventilasyon uygulamaları önerilmektedir. Tidal volüm  $6 mL/kg$  (ideal kilo) olarak başlanarak plato basıncı  $30 cmH_2O$ 'nun üzerinden olması halinde minimum  $4 mL/kg$ 'a kadar düşürülebilir<sup>60</sup>. ARDS network çalışmasında  $6 mL/kg$  tidal volüm uygulanan hastalarda  $12 mL/kg$  uygulananlara oranla mortalitede  $9\%$  oranında azalma saptanmıştır<sup>61</sup>. Solunum sayısı, dakika ventilasyonunun sağlanması ve karbondioksitin uzaklaştırılması için artırılabilir ancak  $35/dk$ 'nın üzerine çıkılması önerilmez<sup>26</sup>. Üç randomize çalışmanın bir meta-analizinde orta-ağır ARDS hastalarında düşük PEEP uygulananlarda yüksek PEEP uygulananlara göre mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir ve en az  $5 cmH_2O$  PEEP uygulanması önerilmektedir<sup>60</sup>. PEEP titrasyonu için optimal metod ise belirsizdir. Yöntemlerden biri en iyi kompliyans veya en düşük driving basıncı (Plato basıncı - PEEP) elde edecek şekilde PEEP titrasyonu yapmaktır ki bu ölçümler akciğerin recruitment ve overdistansiyon dengesini yansıtır. İkinci seçenek  $6 mL/kg$  tidal volüm alan hastada plato basıncı  $28 cmH_2O$  olana kadar PEEP'in artırılmasıdır. Üçüncü seçenek ise uygun oksijenizasyonun sağlanması için gerekli PEEP ve  $FiO_2$  kombinasyonlarını baz alan bir PEEP/  $FiO_2$  titrasyon tablosu kullanmaktır<sup>26</sup>. PEEP veya tidal volümün driving basıncı minimize edecek şekilde ayarlanması da rasyonel bir yaklaşımdır. Bu yöntemle tidal volüm hastanın respiratuar sistem kompliyansına göre ayarlanarak overdistansiyondan kaçınılmış olur. PEEP titrasyonunun driving basıncı minimize edecek şekilde yapılması da en iyi kompliyansın olduğu PEEP seviyesinin saptanmasına ve böylece overdistansiyon önlenerek akciğerin açılmasına olanak verebilir. Driving basıncın  $12-15 cmH_2O$ 'nun altında tutulmasının avantajlı olabileceği öne sürülmektedir<sup>62</sup>. Prone pozisyon dependent akciğer alanlarının ventilasyonunu iyileştirerek ARDS'nin sonuçlarında iyileşme sağlamaktadır. Tek başına derin sedasyonla karşılaştırıldığında nöromusküler blokajın orta-ağır ARDS'de sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Nöromusküler blokajla hasta ventilatör uyumu sağlanarak ventilatör ilişkili akciğer hasarı riski azaltılmaktadır. Ancak son dönemde yayınlanan randomize kontrollü çalışmalarda devamlı nöromusküler blokör infüzyonu, ihtiyaç durumunda bolus uygulaması ve hafif sedasyon uygulaması ile karşılaştırıldığında mortalitede azalma sağlamadığı

gösterilmiştir. Diğer taraftan derin sedasyon ve gereğinde bolus nöromusküler blokör uygulanması ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>63,64</sup>. Surviving sepsis campaign 2021 kılavuzunda aralıklı bolus nöromusküler blokör uygulamasını önermektedir<sup>26</sup>.

Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) ağır akut solunum yetmezliği olan hastalarda refrakter hipoksemi veya hiperkapnik respiratuar asidozun düzeltilmesi için kullanılabilir. ECMO uygulaması akciğer koruyucu ventilasyona ve prone pozisyonlama gibi kurtarıcı tedavilere yanıt alınamayan hastalarda ve ECMO uygulamalarında tecrübeli merkezlerde yapılması önerilmektedir<sup>65</sup>.

Entübasyonun zamanlaması da önem taşımaktadır. Ağır hipoksemisi olan hastalarda noninvaziv ventilasyon uygulanması, yüksek solunum dürtüsü ve solunum desteğinin kombine etkisi ile yüksek tidal volümler oluşmasına ve ventilasyon ilişkili akciğer hasarına neden olarak ölüm riskini arttırabilir. Daha hafif vakalarda high flow nazal kanülle oksijen desteği ve helmet ile noninvaziv ventilasyon efektif alternatifler olabilir. İki yöntemde de solunum dürtüsünü ve ventilasyon ilişkili akciğer hasarı riskini azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

## Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer

Şokla ilişkili inflamatuvar hasar, sempatik aktivasyon ve hipoperfüzyona bağlı olarak gastrointestinal sistemde ileus, eroziv gastrit, akalküloz kolesistit, pankreatit ve submukozal kanamalar izlenebilir. Dolaşım şoku sonucunda gelişen bağırsak iskemisi ve serbest radikal hasarına bağlı olarak epitelyal bariyerin bozulması neticesinde bağırsak lümeninden bakteri ve antijenlerin sistemik dolaşıma translokasyonu, şok ve organ yetmezliğinin artmasına neden olur. Bağırsak disfonksiyonu genel olarak yoğun bakım hastalarında sık izlenir. Kritik hastalarda sıklıkla diyare, abdominal distansiyon, kusma, azalmış intestinal motilite ve gastrointestinal kanamayla sonuçlanabilen stres ülserleri izlenir. Sepsiste de bu bozuklukların sık görülmesi bağırsak mikroçevresinin bozulmasıyla ilintilidir. Sepsis intestinal bariyerde belirgin disfonksiyon oluşturarak hiperpermeabiliteye neden olur. Sonuç olarak lümen içindeki mikroorganizmalar ve mikrobiyal içerikler bağırsak dışında lokal ve uzak hasara neden olabilirler. Preklinik sepsis modellerinde tight junction değişiklikleri sepsis başlangıcından bir saat sonra ortaya çıkar ve intestinal hiperpermeabilite en az 48 saat devam eder<sup>66</sup>. Aynı zamanda sepsiste intestinal epitelyal apopitozda belirgin artış görülür. Bu da intestinal bariyer etkinliğini azaltır ve lokal inflamatuvar çevreyi değiştirir. İntestinal permeabilite ve apopitozdaki değişiklikler hem inflamasyonu değiştirerek hem de bakteri ve bakteri ürünlerinin normalde ulaşamayacakları lokal ve uzak alanlara erişim olasılığını arttırarak sepsisin gidişatında değişikliğe neden olabilir. Bununla birlikte mikrobiyotanın içeriği sepsiste değişerek patojenitesi artar.

Antibiyotikler, hipoksik hasar, inflamasyon, intestinal motilite bozukluğu, epitel bütünlüğünün bozulması, intraluminal pH değişikliği, vazopressörler, opioidler, pro-



ton-pompa inhibitörleri ve parenteral nutrisyon mikrobiyotanın değişmesine neden olabilir. Bu değişiklikler sonucunda patojenik türlerin aşırı büyümesine neden olan bir ortam oluşur. İntestinal mikrobiyota, immün homeostazın korunmasında da önemli rol oynamaktadır ve intestinal rekolonizasyon immün disfonksiyona neden olarak sepsise duyarlılığı arttırabilir<sup>67</sup>. Sepsis sırasında mikrobiyotada ortaya çıkan değişikliklere yönelik bazı tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bunlar arasında sağlıklı donörden fekal mikrobiyota transplantasyonu, probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotiklerin kullanımı ve sindirim sisteminin selektif dekontaminasyonu bulunmaktadır. Bu uygulamaların her biri umut vadetse de standart bakım olmalarını engelleyen kısıtlamaları mevcuttur.

Sepsis ve septik şoklu hastalarda erken enteral beslenmenin başlanmasının, barsak bütünlüğünün korunması, intestinal permeabilitenin önlenmesi, inflamatuvar yanıtın baskılanması ve metabolik yanıtın düzenlenerek insülin rezistansının azaltılması gibi fizyolojik avantajları bulunur. Son dönemdeki kılavuzlarda erken enteral beslenme önerilmektedir. Ancak hemodinamik unstabilitesi olan ve vazopressör desteği alan hastalarda erken enteral beslenme ile ilgili kanıt eksikliği vardır ve kılavuzlarda bu hastalar için enteral beslenmenin geciktirilmesi önerilmektedir<sup>68</sup>. Bu önerilerin temelinde hemodinamik açıdan unstabil olan kritik hastalarda oksijen sunumunun bozulmuş olması ve enteral beslenme ile gastrointestinal oksijen ihtiyacının arttırılarak intestinal iskemiye neden olabileceği görüşü yatmaktadır. Ancak retrospektif bir çalışmada stabil düşük doz vazopressör ihtiyacı olan hastalarda erken enteral beslenme başlanan hastalarda geç başlananlara göre hastane ve yoğun bakım mortalitesi daha düşük bulunmuştur<sup>69</sup>. Enteral nutrisyon stabil düşük doz vazopressör ihtiyacı olan hastalarda devam edilebilir. Ancak hipotansif hastalarda, hemodinamik stabiliteyi sağlamak için yüksek ve artan dozlarda vazopressör ihtiyacı olan hastalarda enteral nutrisyon durdurulmalıdır<sup>68</sup>.

Septik hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu subklinik formdan semptomatik karaciğer yetmezliğine kadar değişen şiddette olabilir. Sepsis seyrinde karaciğer yetmezliği görülmesinde sadece enfeksiyonun kendisi ile ilgili olmayıp aynı zamanda inflamatuvar yanıt hiperaktivitesi, mikrodolaşım bozuklukları ve tedavi yan etkileri de önemli rol oynamaktadır. Sepsis ilişkili kolestaz, hipoksik hepatit ve protein sentez fonksiyonlarında bozulma (koagulopati) şeklinde klinik yansımaları görülebilir. Bakteriyel enfeksiyon sırasında sarılık gelişen hastalarda yapılan histolojik incelemeler intrahepatik kolestaz varlığını ortaya çıkarmıştır. Safra transportundaki bozulma, lipopolisakkarid ve proinflamatuvar sitokinlerin, transkripsiyonu aktive eden genlerde ve safra asiti transport proteinlerinde yarattığı değişiklikler sonucunda ortaya çıkar<sup>70</sup>.

Kolestaz varlığında laboratuvar testlerinde total bilirubin (>2 mg/dL), ALP, ALT, AST düzeylerinde artış görülür. Kolestatik karaciğer disfonksiyonu varlığında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile biliyer pankreatit, safra yolu tıkanıklığı veya tümör infiltrasyonu gibi diğer nedenlerin ekartasyonu yapılmalıdır. Kolestaz ve sarılık, sepsisli hastalarda artmış enfeksiyon riski,

bakteriyel translokasyon, gastrointestinal komplikasyonlar, renal yetmezlik ve sonuç olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir<sup>71</sup>.

Hipoksik hepatit diğer bir deyişle 'şok karaciğeri' veya iskemik hepatit, kanda ki uygunsuz oksijen konsantrasyonu, azalmış kan akımı veya oksijen taşınmasında bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ek olarak mikrotrombus oluşumu karaciğer perfüzyonunda bozulmaya neden olabilir. Karaciğer sünüzoidal endotelial hücreleri de inflamatuvar sinyallere verdikleri yanıtla hipoksik hepatit gelişimine katkıda bulunurlar. Hipoksik hepatit seyriinde şokun başlangıcını takiben erken dönemde aminotransferazlar ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde hızlı bir artışla beraber serum protombin konsantrasyonlarında da düşme izlenebilir. Akut karaciğer hasarının erken tanısına olanak verecek spesifik bir biyomarker bulunmamaktadır. Karaciğer fonksiyonları statik ve dinamik parametrelerle değerlendirilebilir. Statik parametrelerden sekretuar kapasite için bilirubin, kolestatik parametreleri olarak ALP ve GGT, intrasellüler enzim aktivitesi için ALT, AST, glutamat dehidrogenaz ve sentez kapasitesinin değerlendirmesinde albümin ve pıhtılaşma faktörleri (FV, FVII) kullanılabilir. Ancak bu parametreler yoğun bakım hastaları için diagnostik ve prognostik değildir. Karaciğer disfonksiyonunu gösteren dinamik parametreler ise şunlardır; indocyanine green, kafein ve bromosulfoftalein klirensi, karaciğer detoksifikasyon kapasitesi (ekshalasyon havasında CO<sub>2</sub> ölçümü, lidokain/midazolam serum metabolitlerinin ölçümü) ve galaktoz eliminasyon kapasitesi<sup>72</sup>.

Sepsis ilişkili karaciğer disfonksiyonunun spesifik bir tedavisi bulunmaması birlikte enfeksiyonun ve sepsisin tedavisi önerilmektedir. Sepsis tedavisinde sıvı ve vazopressörlerle hemodinamik stabilizasyonun sağlanması hepatic perfüzyonu düzelterek karaciğer disfonksiyonu gelişmesini önleyebilir. Ancak deneysel bir çalışmada katekolaminlerin özellikle adrenalinin lipopolisakkarid benzeri inflamatuvar yanıtı tetikleyerek hepatic disfonksiyonu kötüleştirilebileceği gösterilmiştir<sup>73</sup>. Ek olarak adrenalinin yüksek dozlarında  $\alpha$ -1 reseptörler üzerine etkinliği baskındır ve splanknik dolaşımın bozulmasına neden olabilir. Hepatotoksik ajanlardan kaçınılması, hemodinamik açıdan stabil hastalarda enteral beslenmenin erken başlanması, kan glukoz seviyelerinin yakın takibi ve stabilizasyonu gibi karaciğer koruyucu yaklaşımlar da önem taşımaktadır. Enteral nutrisyon, parenteral nutrisyonla karşılaştırıldığında kolestatik karaciğer disfonksiyonu, sarılık ve safra çamuru oluşumu riskini azaltmaktadır. Bağırsak bariyerinin stabilizasyonu, karaciğerde metabolik komplikasyonların azaltılması ve asit sekresyonunu stimüle ederek enterohepatik döngünün düzenlenmesinde yararlı etkileri vardır. Bu nedenle mümkün olduğunda enteral beslenme başlanmalıdır.

Taze donmuş plazma ile yüksek volümlü plazma exchange, sepsis ilişkili karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda transplantasyonsuz hayatta kalımı uzattığı gösterilmiştir ve tedavinin başlıca yararlarından biri olarak sistemik inflamatuvar yanıtın zayıflatılmış olması gösterilmiştir<sup>74,75</sup>. Son olarak MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) ve SPAD (singlepass albümin dialysis) gibi ekstrakorporal karaciğer destek sis-

temleri endotoksinlerin uzaklaştırılmasında kullanılabilir<sup>76</sup>. Ancak bu uygulamaların güvenliği ve etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur.

## Hematolojik Sistem

Hematolojik sistem oksijen taşınması, karbondioksit atılımı, hemostaz ve patojenlere karşı korunmada kritik role sahiptir. Sepsis hastalarının değerlendirilmesinde hematolojik sistem bir organ olarak sıklıkla gözden kaçırılır. Ancak sepsis hastalarının hemen hepsinde hematolojik değişiklikler görülür ve hematolojik disfonksiyon varlığı artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir<sup>77</sup>. Sepsis hastalarında beyaz küre sayısı artar ve nötrofil hakimiyeti izlenir. Bazen lökosit sayısının  $50 \times 10^9/L$  'nin üzerinde olduğu lökomoid reaksiyon görülebilir. Nötrofiliye neden olan mekanizmalar arasında demarjinyasyon, kemik iliğinden artmış salınım ve üretiminde artma sayılabilir. Kemik iliği rezervinin mobilizasyonu ile bant ve erken myeloid formların periferik kana geçmesi de izlenebilir<sup>77</sup>. Kemik iliği granülosit prekürsörlerinin tükenmesi, granülositik maturasyonun durması veya lökositlerin enfekte odak içine göçü sonucunda bazı hastalarda nötropeni izlenebilir ve kötü prognozla ilişkilidir<sup>78</sup>. Sepsisteki lökosit değişiklikleri primer hastalığın tedavisiyle düzelir. Ek olarak granülosit stimulan faktör (G-CSF) veya granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörleri, nötropenik sepsis hastalarında kullanılabilir. Ancak sonuçlar üzerine olumlu etkisini gösteren kanıt yoktur<sup>79</sup>.

Sepsiste eritrositlerin mekanik ve membran özelliklerindeki değişiklikler deforme olabilme özelliğinde azalmaya neden olur. Lökositler ve iskemik dokudan salınan reaktif oksijen radikalleri eritrosit membran hasarının gelişmesinde rol alabilir. Eritrositlerin deforme olabilme özellikleri mikrosirkülatuar kan akışında belirleyici etkindir. Deformabilitenin azalması, transit zamanın artması ve akımın azalması ile sonuçlanır. Bu değişikliklerin sonucunda dokulara oksijen taşınması negatif etkilenir ve organ disfonksiyonuna katkıda bulunabilir<sup>77</sup>. Sepsiste aynı zamanda eritrosit agregasyonunda da artış izlenir. Kritik hastalarda sepsis olsun veya olmasın anemi sık görülür. İnflamasyon ilişkili aneminin patofizyolojisi kompleksdir ve eritropoetin üretiminde azalma, eritropoetine kemik iliği yanıtının bozulması ve eritrosit yaşam süresinin azalmasını içerir. İnflamasyon ilişkili anemi tipik olarak hafiftir ve hemoglobin seviyesi nadiren  $8 \text{ g/dL}$ 'nin altına düşer. Çoklu organ yetmezliğine bağlı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma da aneminin derinleşmesine katkıda bulunabilir. Diğer nedenler arasında, dissemine intravasküler koagülasyon, patojen ilişkili hemoliz, hipoadrenalizm ve beslenme yetmezliği sayılabilir<sup>77</sup>. Anemi ile ilişkili en önemli risk kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmadır. Bu değişiklikler genellikle kardiyak indeks ve oksijen ekskresyonunda artış ile kompanse edilir. Bu durum da koroner kalp hastalığı olan hastalarda olumsuz sonuçlara neden olabilir. Aneminin bir diğer etkisi de platelet fonksiyonlarını etkilemesidir. Genellikle hemotokrit seviyesi kanama zamanıyla ters orantılıdır. Sepsis hastalarında inflamasyona bağlı anemi durumunda sıklıkla serum demir ve transferrin saturasyonunda

düşme, normal veya düşük demir bağlama kapasitesi ve artmış ferritin değerleri saptanır. Sepsiste optimal hemoglobin konsantrasyonu tanımlanmış değildir. Genel olarak oksijen taşıma kapasitesindeki artışın sağlayacağı yarar transfüzyonun yan etkilerinden fazlaysa yapılması önerilir. Eritrosit replasmanının birçok potansiyel komplikasyonu vardır. Alloimmünizasyon ve bulaşıcı hastalıkların geçişi dışında, özellikle yoğun bakım hastalarında önem taşıyan akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ve nozokomiyal enfeksiyon açısından risk taşımaktadır. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen 1000 septik şok hastası ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada transfüzyon sınırı olarak 7 g/dL ile 9 g/dL karşılaştırılmış ve 90 günlük mortalite ve iskemik olaylar açısından fark saptanmamıştır<sup>80</sup>. Sepsis ve septik şoktaki hastalarda hemoglobin <7g/dL'nin altındaki değerlerde transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak hemoglobin düzeyi transfüzyon için tek başına bir kriter olmamalıdır. Hastanın klinik durumu değerlendirilerek akut miyokard iskemisi, ağır hipoksi, akut hemoraji gibi ek durumlar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınması önerilir<sup>26</sup>.

Plateletler sepsis sırasında aktive olur. Aktive platelet agregatları koagülasyon faktörleri için fosfolipitten zengin bir yüzey sağlar, proinflatuar mediatörlerin salınmasına neden olur ve lökosit ve endotelial hücrelerle etkileşime girer. Akut faz cevabı sıklıkla trombositozla karakterizedir. Ancak kritik hastalarda sepsis olsun veya olmasın daha fazla sıklıkla trombositopeni izlenir. Ek olarak sepsis şiddeti ile platelet sayısı arasında ters bir ilişki vardır<sup>81</sup>. Gerçek trombositopeni, azalmış üretim, artmış yıkım ve platelet sekestrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Sepsiste trombositopeninin birincil nedeni plateletlerin nonimmün yıkımıdır. İmmün mekanizmalar da sepsis ilişkili trombositopeniye katkıda bulunabilir. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %30'unda nonspesifik platelet ilişkili antikorlar saptanabilir<sup>82</sup>. Sepsis hastalarında novo-EDTA bağımlı antikorlar nedeniyle plateletler test tüpünde kümelenebilir ve psödotrombositopeniye neden olabilir. Sepsis ve trombositopenisi olan hastalarda kemik iliğinde hemofagositoz sık rastlanan bir bulgudur. Bu bulgunun, sepsis ilişkili trombositopeninin nedeni mi, yoksa sadece bir belirteç mi olduğu belirsizdir. Ek olarak kritik bir hastada sepsis ilişkili nedenler dışında trombositopeniye neden olabilecek durumlar da değerlendirilmelidir. Heparin tedavi komplikasyonu, dilüsyonel trombositopeni, akut folat eksikliği yoğun bakımda takip edilen hastalarda trombositopeni nedeni olarak görülebilir. Trombositopeni mortalite açısından prediktördür. Trombositopeni süresi ve şiddeti kadar platelet sayısındaki net değişim de hayatta kalım açısından belirleyicidir<sup>83</sup>. Ciddi trombositopenisi olan hastalarda transfüzyon yapılmalıdır. Ancak sepsis hastalarında profilaktik trombosit replasmanı için sınır değer net değildir. İzole trombositopenide  $10-15 \times 10^9/L$ 'nin altındaki değerlerde yapılması önerilir. Hastada eşlik eden koagülopati, aktif kanama veya platelet disfonksiyonu varlığında transfüzyon sınırı yükseltilmelidir<sup>77</sup>. Platelet sayısı  $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalarda antikoagülan veya platelet fonksiyonunu bozan ilaçların tedaviye eklenmesi gerektiğinde yarar-zarar oranı dikkatli şekilde değerlendirilerek karar verilmelidir. Tüketim veya sekestras-

Yona neden olan bir durum yoksa 1 ünite trombosit süspansiyonu platelet sayısında yaklaşık  $10 \times 10^9/L$  artış sağlar. 1 paket aferez yaklaşık 6-10 ünite trombosit süspansiyonuna eşdeğerdir. Sepsis varlığında hastaların büyük çoğunluğunda koagulopatiye rastlanır. Hafif subklinik bozukluklardan dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) varan düzeylerde koagülasyon bozuklukları izlenebilir. Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, düşük platelet düzeyleri ve d-dimer düzeylerinde artış sık görülen bozukluklardır. Prokoagulan faktörlerin artması, trombosit tüketimi ve pıhtılaşma faktörlerinin azalması, sepsis ilişkili trombositopeni ve DİK gelişimine neden olur<sup>6</sup>. DİK, mikroanjiyotik hemoliz, tüketim koagülopatisi, trombositopeni, doku hasarı ve mikrotrombüs gelişimi ile karakterize kötü prognozlu bir durumdur. Tedavisi majör kanamaların önlenmesi ve tedavisini içermektedir.

## Metabolik ve Endokrin Sistem

Sepsise nöroendokrin yanıt bifazik bir patern gösterir. Akut nöroendokrin değişiklikler muhtemelen adaptif olup homeostazın düzenlenmesi ve gereksiz enerji kaybının önlenmesine yönelik değişikliklerdir. Bu adaptif mekanizmalar uzun dönemde nöroendokrin aksın santral baskılanmasıyla bozuluyor olabilir<sup>84</sup>. Şokun erken döneminde hemodinamik instabilite ile sempatoadrenal aktivite artar. Adrenokortikotropik hormon, glukokortikoidler ve glukagon salınımı artarken, insülin salınımının azalması glukojenoliz, glukoneogenez ve hiperglisemiyle sonuçlanır. Epinefrin salınımının artması iskelet kasında insülin direncine neden olarak glukozun hayati organlar için kullanımını sağlar. Geç dönemde ise glukojenin tükenmesi veya hepatik glukoz sentezinin bozulmasına bağlı olarak hipoglisemi gelişebilir. Katekolamin stimülasyonuna bağlı olarak hipertrigliseridemi sıklıkla izlenir. Katekolaminlerin, glukokortikoidlerin ve glukagonun artışına bağlı protein katabolizması sonucunda negatif nitrojen dengesi ortaya çıkar<sup>85</sup>. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın aktivasyonu akut stres ve hastalık durumundaki en önemli yanıtlardan biridir. Akut kritik hastalık durumunda HHA aksı hem nöronal yolakla hem de inflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1) salınmasıyla aktive olur ve kortikotropin salgılatıcı hormon ve adreno-kortikotropik (ACTH) hormon salgılanır<sup>86</sup>. Vazopressin, endotelin ve atrial natriuretik faktör de aynı zamanda kortizol sekresyonunu stimüle eder. Özellikle septik şokta abartılı inflamasyon tarafından tetiklenen makrofaj inhibe edici faktör sekresyonu HHA aksını düzenler. Tüm bu etkenlerle birlikte, artmış ACTH ve kortizol seviyeleri beklenir. Ancak plazma ACTH konsantrasyonları sıklıkla düşüktür. Adrenal glandlardan artmış kortizol üretiminin yanı sıra bozulmuş glukokortikoid klirensi kritik hastalıkta çok yüksek kortizol seviyelerinin görülmesine katkıda bulunur. Bununla birlikte, kortikosteroid bağlayıcı globülin seviyeleri akut faz yanıtın bir parçası olarak genellikle düşüktür ve serbest kortizol seviyelerinin artmasına katkıda bulunur. Sepsis ve septik şoktaki aşırı ve uygunsuz sitokin üretimi glukokortikoid reseptörlerinin sayısını ve bağlanma yeteneğini azaltabilir. Bu azalma, bu koşullarda görülebilen glukokortikoid direncine yol açabilir. Kortizol sekresyo-

nunun diüurnal ritmi de kritik hastalıkta bozulur<sup>84</sup>. Akut stres durumunda artan kortizolün başka bir özelliği de eksojen steroidlerle zayıf baskılanma göstermesidir. Kritik hastalıkta artan kortizol seviyelerinin, glukoneogenezden enerji üretimi, abartılı enflamasyonu sınırlandırması ve vasküler tonusu koruması gibi avantajlarının yanı sıra hiperglisemi, miyopati ve enfeksiyonlara artmış duyarlılık gibi zararlı etkileri de vardır<sup>87</sup>. Adrenal yetmezlik, üretim veya transportta azalma, reseptöre bağlanmanın bozulması, hücre içi sinyalizasyonunda bozulma veya klirenste artma nedeniyle ortaya çıkabilir. Sepsiste adrenal fonksiyonlar, kortizol inaktivasyonunda artma, kortizol reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığında azalma ve anti-glukokortikoidlerin veya reseptörlerinin lokal aktivitelerinde artıştan etkilenebilir<sup>88</sup>. Sıklıkla hemodinamik instabilite, dirençli hipotansiyon ile prezente olur. Hipoglisemi, hiponatremi ve hiperkalemi de tabloya eşlik edebilir. Medikal acil bir durumdur ve hidrokortizon ve antimikrobiyal ajanlarla acil olarak tedavi edilmelidir. Sepsiste total adrenal yetmezlik görülebilse de sıklıkla rölatif adrenal yetmezlik şeklinde ortaya çıkar ve rölatif adrenal yetmezlik tanısının nasıl konulacağı hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tanı zorluğu yaratan durumlardan biri de plazma kortizol seviyeleri için kesinleşmiş değerlerin bulunmamasıdır. Relatif adrenal yetmezliğin tanısında cosyntropin stimülasyon testi önerilmektedir. 250 mcg cosyntropin enjeksiyonundan 1 saat sonra plazma kortizol seviyesi tekrar ölçülür. Uygulanacak cosyntropin dozu ve yanıt olarak kortizol plazma seviyesinin kaç olması gerektiği ile ilgili görüş birliği yoktur<sup>84,89</sup>. Septik şok hastalarında standart doz cosyntropin stimülasyon testinin yapıldığı bir çalışmada plazma kortizol seviyesinde 9 µg/dl'nin altındaki artışların rölatif adrenal yetmezliğin belirlenmesinde daha duyarlı olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır<sup>90</sup>. Marik ve Zaloga yaptıkları çalışma ile bazal kortizol seviyesinin 25 mcg/dL'nin altında saptanmasının septik şokta adrenal yetmezliğin tanınmasında ACTH stimülasyon testinden daha sensitif olduğunu iddia etmişlerdir<sup>91</sup>.

Adrenal yetmezliğin, katekolamin duyarsızlığı gibi önemli sonuçları olabilir. Septik hastalarda noradrenalin yanıtının adrenal yetmezliği olan hastalarda bozulduğu ve hidrokortizon eklenmesiyle düzelme izlendiği gösterilmiştir<sup>92</sup>. Steroid tedavisi, vazopressör dirençli septik şok, total veya rölatif adrenal yetmezlik varlığında tedaviye eklenmelidir. Surviving Sepsis Campaign kılavuzunda septik şokta ve vazopressör ihtiyacı devam eden hastalarda (vazopressör tedavi başlangıcından en az 4 saat sonra hedef OAB'ni sağlamak için >0,25 mcg/kg/dk norepinefrin veya epinefrin ihtiyacı) günlük 200 mg hidrokortizon eklenmesi önerilmektedir<sup>26</sup>.

Kritik hastalık sırasında hipotalamo-pitüiter-tiroid aksta da değişiklikler ortaya çıkar. Sepsis gibi stres yaratan bir durum sonrasında dolaşımdaki T3 seviyeleri düşer ve rT3 seviyeleri artar. Bu değişikliklerin derecesi hastalığın şiddetini yansıtır. Bu değişiklikler büyük oranda T4'ün periferik dönüşümündeki değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Tirotropin ve T4 seviyeleri kısa süreli artar ve sonra normale döner. TSH seviyeleri de hızla normal aralığa geriler. TSH'nın normal olmasına karşın devam eden T3 düşüklüğü, düşük T3 sendromu, hasta ötiroid sendromu veya nontiroidal hastalık olarak adlandırılır<sup>84</sup>. Tiroid hormon seviyelerindeki düşüklük ve düşük T3/

rT3 oranları mortaliteyle ilişkili olduğundan tedavi gerekliliği tartışılmaktadır. Bu düşük değerler, enerji ihtiyacını ve katabolizmayı azaltmaya yönelik bir koruyucu adaptasyon mekanizması olarak kabul edildiğinden genel görüş tedavi edilmemesi yönündedir<sup>84</sup>. Enfeksiyon ve kritik hastalık sırasında hiperglisemi sık görülür ve daha önce diyabet tanısı olmayan hastalarda da izlenebilir. Hiperglisemi sepsiste görülen en önemli metabolik değişikliklerden biridir ve tanı almamış diyabetiklerde artmış mortalite için bağımsız risk faktörüdür<sup>93</sup>. Hiperglisemi, stres hormonları (kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler) ve proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu glukoneogenesis ve periferik insülin direncinin sonucu olarak ortaya çıkar. Katekolaminler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar insülin direncini artırarak hiperglisemiyi agra ve edebilir. Hiperglisemi, immüniteyi baskılar, kemotaksis ve fagositozu azaltır, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını artırır ve endotelial nitrik oksit üretimini azaltır<sup>89</sup>. Sonuç olarak konağın enfeksiyon yanıtının bozulmasına neden olur. Hiperglisemi (>180 mg/dL), hipoglisemi ve artmış glisemik dengesizlik kritik hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir<sup>94</sup>. Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin son önerisi, kritik hastalarda 180 mg/dL'nin üzerinde devam eden hiperglisemik değerlerde insülin tedavisinin başlanması ve hedef glukoz aralığının 140-180 mg/dL olması yönündedir<sup>95</sup>. Tek merkezli bir çalışmada, hedef kan şekeri 80-110 mg/dL arasında tutulmasının yoğun bakım mortalitesini azalttığını gösteren bulgular saptanmıştır<sup>96</sup>. Ancak daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bu bulgular tekrarlanmamıştır<sup>97,98</sup>. Bununla birlikte meta-analizlerde kritik hastalarda kan şekeri 80-110 mg/dL arasında hedeflendiğinde daha yüksek oranda hipoglisemi riski gösterilmiştir<sup>99,100</sup>. Bu verilerin ışığında 'Surviving Sepsis Campaign' kılavuzunda, kan şekeri 144-180 mg/dL aralığında hedeflenmesi ve 180 mg/dL üzerindeki değerlerde insülin tedavisinin başlanması önerilmiştir<sup>26</sup>.

## Yönetim

Organ disfonksiyonunun önlenmesi ve yönetiminde, altta yatan enfeksiyonun tedavisi ve mikrodolaşımın düzeltilmesi için makrohemodinamik ve mikrohemodinamik stabilizasyonun sağlanması hedeflenmelidir. Bu amaçla enfeksiyonun kontrolü için uygun antibiyoterapinin en kısa sürede başlanması ve odak kontrolü sağlanması ilk hedef olmalıdır. Sıvı replasmanı ve gerektiğinde vazoaktif ajanlarla OAB >65 mmHg olacak şekilde hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır. Katekolaminler, kalp debisini ve kan basıncını artırmak için kullanılır ve sonuçta doku perfüzyonunu düzeltmeyi amaçlar. Sıvılar da perfüzyon basıncını artırabilir, ancak bu etki, kalp debisindeki artışın aracılık ettiği ve vasküler tonusun çok düşük olmamasını gerektirir. Arteriyel elastans ölçümlerinin sıvılara verilen basınç yanıtını öngördüğü gösterilmiştir<sup>101</sup>, ancak bu ölçümlerin klinik uygulamada gerçekleştirilmesi kolay değildir. Damar tonusundaki değişikliğin bir göstergesi olarak diyastolik basınç da kullanılabilir. Özellikle normal kalp hızı veya taşikardisi olan hastalarda, diyastolik basıncın

düşük olması vasküler tonusta bir azalmayı düşündürür ve bu koşullarda tek başına sıvı verilmesi perfüzyon basıncını artırmak için genellikle yetersizdir. Bu nedenle birçok hastada vazopressörlerin uygulanması gereklidir.

Septik şok hastalarında hipotansiyonun süresi ve derinliği artan mortalite ile ilişkilidir<sup>102</sup>. Bu nedenle hipotansiyon hızlıca düzeltilmelidir. OAB >65 mmHg olacak şekilde hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak bazı hastalar daha yüksek OAB değerlerinden fayda görebilir. Bu hastaların belirlenmesi ise kolay değildir. Yaş ve hipertansiyon öyküsü gibi bazı faktörler varlığında daha yüksek OAB değerlerinin hedeflenmesi önerilebilir ancak bu durumda bile bireysel değişiklikler olacaktır. Bu nedenle en az 65 mmHg OAB değerine ulaşıldıktan sonra mental durum, cilt perfüzyonu, idrar çıkışı, laktat seviyeleri ve venoarteriyel pCO<sub>2</sub> gradiyenti gibi doku perfüzyonu göstergeleri değerlendirilerek OAB hedefi değiştirilebilir.

Noradrenalin, vazopressör ajanlar arasında ilk tercih olarak önerilmektedir ve 0.1-2.0 mcg/kg/dk doz aralığında titre edilir. Noradrenalinin yüksek dozlara çıkılması gerektiğinde vazopressin eklenmesi önerilen ilk tercih ajandır ve genellikle noradrenalin 0.25-0.5 mcg/kg/dk dozlarının üzerine çıkıldığında vazopressin eklenmesi önerilir. Gereklik halinde adrenalin 0.05-0.2 mcg/kg/dk dozlarında tedaviye eklenebilir<sup>26</sup>. Minimum doku perfüzyon basıncını geri kazanmayı amaçlayan kurtarma aşamasından sonra, doku perfüzyonunu iyileştirmek için kalp debisinin optimize edilmesi düşünülmelidir. CO, metabolik ihtiyaçlara göre dalgalandığı için ideal CO değerinin ne olduğunu tanımlamak çok zordur. Bu nedenle, kalp debisi değerlerini hedeflemek yerine, ScvO<sub>2</sub> ve doku hipoperfüzyon göstergeleri ile CO yetersizliğinin değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olarak kabul edilir. Septik şok ve kardiyak disfonksiyonu bulunan hastalarda yeterli volüm durumu ve arteriyel kan basıncının sağlanmış olmasına rağmen devam eden hipoperfüzyon bulguları varlığında noradrenalin tedavisine dobutamin (5-20 mcg/kg/dk) eklenmesi veya tek başına adrenalin kullanılması önerilmektedir<sup>26</sup>. Arterial basınç stabilize edildikten sonra organlara oksijen sunumunu düzeltmek için yeterli kan akımını sağlamak, arteriyel basınçların optimizasyonu, anemi ve hipokseminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Sepsis ve septik şoktaki hastalarda 7g/dL'nin altındaki değerlerde eritrosit replasmanı yapılması önerilmektedir. Ancak hemoglobin düzeyi transfüzyon için tek başına bir kriter olmamalıdır. Hastanın klinik durumu değerlendirilerek akut miyokard iskemisi, ağır hipoksi, akut hemoraji gibi ek durumlar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınması önerilir<sup>26</sup>. Bir çalışmada, ScvO<sub>2</sub>'nin %70'in üzerine çıkarılması protokolünün bir parçası olarak hematokritin %30'un üzerine çıkarılmasının hayatta kalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir<sup>103</sup>. Bunların yanısıra disfonksiyon gelişen organ sistemlerine yönelik düzeltici ve hasarın artmasını önlemeye yönelik yaklaşımlar önem taşımaktadır. ARDS gelişen bir hastada akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri, parolitik ajanların kullanımı, prone pozisyonlama gibi uygulamalar her hastaya özel olarak planlanmalıdır. Sedatif ajanların mümkün olan en kısa sürede sonlandırılarak deliryum gelişim riskini azaltmak, erken enteral beslenmenin başlatılarak bakteriyel translokasyondan kaçınılması da dikkat edil-



mesi gereken diğer noktalar. İmmünmodulator tedaviler ve organları korumaya yönelik spesifik tedavilerle ilgili sürmekte olan çalışmalar mevcuttur. Çoklu organ yetmezliği gelişmesinde immün sistemin kontrolsüz aktivasyonu, mikrodolaşımda bozulma, mitokondriyal disfonksiyon, hücresel düzeyde metabolik değişiklikler gibi birden çok faktör rol oynamaktadır ve bu hastalarda mortalite önemli ölçüde artış göstermektedir. Bu nedende sepsisin etkin ve doğru yönetimi önem kazanmaktadır. Erken ve uygun antibiyoterapi, doku perfüzyonunun sağlanması ve organ koruyucu yaklaşımlar ile organ yetmezliklerinin geri dönüşümlü olabileceği akılda tutulmalıdır. Sepsis ve çoklu organ yetmezliğinin patofizyolojisinin net olarak ortaya konması ve bu mekanizmalara yönelik spesifik tedavilerin geliştirilmesi gelecekte daha etkin şekilde tedaviye olanak verebilir.

## Kaynaklar

1. de Montmollin E, Annane D. Year in review 2010: Critical Care - multiple organ dysfunction and sepsis. *Crit Care*. 2011;15(6):236.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. Haziran 1992;20(6):864-74.
3. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, vd. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care*. 2008;12(6):R158.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, vd. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. Temmuz 1996;22(7):707-10.
5. de Groot HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 24 Şubat 2017;21(1):38.
6. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 20 Aralık 2019;92(4):629-40.
7. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. Ekim 1995;23(10):1638-52.
8. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, vd. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*. 11 Eylül 1996;276(10):802-10.
9. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 14 Şubat 1996;275(6):470-3.
10. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Françoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol*. Ocak 2004;14(1):21-33.
11. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. Ekim 2012;8(10):557-66.
12. Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, Arumanayagam AS, Narendran B, Della Giustina A, vd. Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review. *Mol Neurobiol*. Ocak 2019;56(1):186-251.
13. Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, vd. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study\*. *Crit Care Med*. Temmuz 2012;40(7):2022-32.
14. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, Chieragato A, Latronico N, Menon DK, vd. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med*. Nisan 2014;40(4):484-95.
15. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, vd. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38.

16. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, vd. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *CJASN*. 07 Ağustos 2015;10(8):1324-31.
17. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*. Eylül 2007;33(9):1614-8.
18. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*. Temmuz 1990;98(1):170-9.
19. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know?: *Critical Care Medicine*. Nisan 2008;36(Suppl):S198-203.
20. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [İnternet]. [a.yer 08 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
21. Skube SJ, Katz SA, Chipman JG, Tignanelli CJ. Acute Kidney Injury and Sepsis. *Surgical Infections*. Şubat 2018;19(2):216-24.
22. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, vd. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. Ağustos 2009;76(4):422-7.
23. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 17 Ekim 2012;308(15):1566-72.
24. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, Skarzynski M, Bretagnol A, Buret J, vd. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care*. 2011;15(3):R135.
25. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, vd. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock [İnternet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312173>. Massachusetts Medical Society; 2014 [a.yer 11 Ekim 2021]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1312173>
26. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, vd. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. Kasım 2021;49(11):e1063.
27. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, vd. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 04 Mart 2010;362(9):779-89.
28. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, vd. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock [İnternet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067373>. Massachusetts Medical Society; 2009 [a.yer 18 Ekim 2021]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa067373>
29. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, vd. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. 91 [İnternet]. 01 Ocak 2010 [a.yer 18 Ekim 2021]; Erişim adresi: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/11195>
30. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E, vd. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. Mart 2009;37(3):803-10.
31. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, vd. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 11 Ekim 2018;379(15):1431-42.
32. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, vd. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Temmuz 2018;198(1):58-66.
33. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, vd. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. Haziran 2013;39(6):987-97.
34. Phu NH, Hien TT, Mai NTH, Chau TTH, Chuong LV, Loc PP, vd. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med*. 19 Eylül 2002;347(12):895-902.
35. Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, Xie W, Chen J. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. Mart 2012;27(3):967-73.

36. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, vd. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* Eylül 2013;39(9):1535-46.
37. Park JT, Lee H, Kee YK, Park S, Oh HJ, Han SH, vd. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* Ekim 2016;68(4):599-608.
38. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, vd. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 03 Temmuz 2008;359(1):7-20.
39. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, vd. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* Haziran 2015;41(6):1004-13.
40. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of Cardiac Dysfunction in Sepsis: An Ongoing Challenge. *Shock.* Ocak 2014;41(1):12-24.
41. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation.* Nisan 1986;73(4):637-44.
42. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, Wasserman TH, Song SK, Hwang DR, vd. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am J Physiol.* Ekim 1991;261(4 Pt 2):R965-972.
43. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* Ağustos 2014;29(4):500-11.
44. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, vd. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 Şubat 2013;(2):CD003408.
45. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, vd. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care.* 07 Eylül 2017;7(1):94.
46. Mantzouris T, Gauer R, Mackler L. Clinical Inquiry: Elevated troponin but no CVD: what's the prognosis? *J Fam Pract.* Ekim 2013;62(10):585-98.
47. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* Mayıs 2004;95(1):13-7.
48. Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care.* Ağustos 2004;8(4):R248-250.
49. Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* Nisan 2018;46(4):1303-10.
50. Schmittinger CA, Dünser MW, Haller M, Ulmer H, Luckner G, Torgersen C, vd. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care.* 2008;12(4):R99.
51. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, vd. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* Mayıs 2005;31(5):638-44.
52. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, vd. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 23 Ekim 2013;310(16):1683-91.
53. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 20 Şubat 2018;319(7):698-710.
54. Fujishima S, Gando S, Daizoh S, Kushimoto S, Ogura H, Mayumi T, vd. Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock. *Respirology.* Temmuz 2016;21(5):898-904.
55. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, vd. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest.* Eylül 2010;138(3):559-67.
56. Menezes SLS, Bozza PT, Neto HCCF, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, vd. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol (1985).* Mayıs 2005;98(5):1777-83.

57. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, vd. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 Haziran 2012;307(23):2526-33.
58. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(1):37-47. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS
59. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 10 Ağustos 2017;377(6):562-72.
60. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, vd. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Mayıs 2017;195(9):1253-63.
61. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, vd. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 04 Mayıs 2000;342(18):1301-8.
62. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, vd. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 19 Şubat 2015;372(8):747-55.
63. Alhazzani W, Belley-Cote E, Möller MH, Angus DC, Papazian L, Arabi YM, vd. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*. Kasım 2020;46(11):1977-86.
64. Tarazan N, Alshehri M, Sharif S, Al Duhailib Z, Möller MH, Belley-Cote E, vd. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med Exp*. 23 Ekim 2020;8(1):61.
65. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. Şubat 2019;7(2):163-72.
66. Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, Breed ER, Burd EM, Mittal R, vd. Mechanisms of Intestinal Barrier Dysfunction in Sepsis. *Shock*. Temmuz 2016;46(1):52-9.
67. Khosravi A, Yáñez A, Price JG, Chow A, Merad M, Goodridge HS, vd. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe*. 12 Mart 2014;15(3):374-81.
68. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, vd. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Şubat 2016;40(2):159-211.
69. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated With Vasopressors and Mechanical Ventilation. *American Journal of Critical Care*. 01 Mayıs 2010;19(3):261-8.
70. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis*. Şubat 2004;8(1):83-94.
71. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. Nisan 2007;35(4):1099-104.
72. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care*. Nisan 2007;13(2):207-14.
73. Aninat C, Seguin P, Descheemaeker PN, Morel F, Malledant Y, Guillouzo A. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Crit Care Med*. Mart 2008;36(3):848-54.
74. Karvellas CJ, Stravitz RT. High volume plasma exchange in acute liver failure: Dampening the inflammatory cascade? *J Hepatol*. Ocak 2016;64(1):10-2.
75. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, vd. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*. Ocak 2016;64(1):69-78.
76. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, vd. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology*. Mayıs 2004;39(5):1408-14.
77. Aird WC. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. *Mayo Clinic Proceedings*. Temmuz 2003;78(7):869-81.
78. Georges H, Leroy O, Vandenbussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, vd. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med*. Şubat 1999;25(2):198-206.

79. Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, Fotheringham N, Milwee S, vd. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis\*. *Critical Care Medicine*. Şubat 2003;31(2):367-73.
80. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, vd. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*. 11 Şubat 1999;340(6):409-17.
81. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakynthinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med*. Şubat 2000;28(2):451-7.
82. Stéphan F, Cheffi MA, Kaplan C, Maillat J, Novara A, Fagon J, vd. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *Am J Med*. Mayıs 2000;108(7):554-60.
83. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, vd. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical Care Medicine*. Haziran 2000;28(6):1871-6.
84. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Critical Care Clinics*. Ocak 2018;34(1):81-96.
85. Schlag G, Redl H, editörler. *Pathophysiology of shock, sepsis, and organ failure*. Berlin ; New York: Springer-Verlag; 1993. 1165 s.
86. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1993;77(6):1690-4.
87. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 2006;91(10):3725-45.
88. Annane D. Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med*. Haziran 2003;31(6):1868-9.
89. Khardori R, Castillo D. Endocrine and Metabolic Changes During Sepsis. *Medical Clinics of North America*. Kasım 2012;96(6):1095-105.
90. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. *JAMA*. 23 Şubat 2000;283(8):1038-45.
91. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. Ocak 2003;31(1):141-5.
92. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, vd. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*. Aralık 1998;46(6):589-97.
93. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Mart 2002;87(3):978-82.
94. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med*. Aralık 2012;40(12):3180-8.
95. American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. Ocak 2018;41(Suppl 1):S144-51.
96. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, vd. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 08 Kasım 2001;345(19):1359-67.
97. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, vd. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 10 Ocak 2008;358(2):125-39.
98. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, vd. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. Ekim 2009;35(10):1738-48.
99. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, vd. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 14 Nisan 2009;180(8):821-7.
100. Song F, Zhong LJ, Han L, Xie GH, Xiao C, Zhao B, vd. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2014;2014:698265.
101. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R15.

102. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* Ağustos 2005;31(8):1066-71.
103. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, vd. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 08 Kasım 2001;345(19):1368-77.