T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

SEPSİSTE ACİL YAKLAŞIM VE SERUM LAKTAT SEVİYESİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selen SÜRER ADA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA - 2016

TEŞEKKÜR

Devamlı deneyim ve bilgisini bizlere aktardığı, eğitimimiz süresince sarf ettiği çabadan dolayı anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Zeynep Kekeç'e, eğitimim süresince ilgi ve tecrübelerini sürekli hissettiren, eğitimizmiz için bilgi ve klinik deneyimlerini büyük bir özveri ile bizimle paylaşan eğitim süresince yanımızda olan ve bana destek veren Prof. Dr. Yüksel Gökel'e, Prof. Dr. Dr. Ahmet Sebe'ye; Doç. Dr. Ayça Açıkalın'a ve Yard. Doç. Dr. Nezihat Rana Dişel'e sonsuz teşekkürler ederim.

Zorlu Acil Tıp eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım başta Dr. Ebru Çil Direk olmak üzere gerek mezun olan gerekse henüz mezun olmamış bütün asistan arkadaşlarıma, sürekli mesaide olduğumuz tüm yardımcı sağlık personellerine, tez çalışmamda gerekli verilere ulaşmamı kolaylaştıran Nurdan Yaşar'a teşekkür ederim.

Yetişmemde ve eğitimimde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canımdan çok sevdiğim annem, babam, kardeşlerim ve ailemin diğer fertlerine, samimiyetiyle, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, sevgili eşim Hüseyin Ada'ya, vaktinden çaldığım hayat ışığım oğlum Kutay Ada'ya gönülden teşekkür ederim.

Üzerimde emeği olan adını sayamadığım herkese minnetle teşekkürlerimi iletmeyi borç bilirim.

Dr. Selen SÜRER ADA

Adana, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR LİSTESİ III
ŞEKİLLER LİSTESİ IV
KISALTMALAR LİSTESİ V
ÖZET VII
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 1
2.1. Sepsis 1
2.1.1. Tanımlamalar 1
2.1.2. Etyoloji 2
2.1.3. Görülme Sıklığı 3
2.1.4. Fizyopatoloji 4
2.1.5. Klinik Bulgular 8
2.1.6. Tanı 11
2.1.7. Ayırıcı tanı 12
2.1.8. Tedavi 13
2.2. Laktat 22
2.2.1. Laktik Asidoz ve Tedavisi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 53
EKLER 63
Ek 1: Etik Kurul Dosyası 63
ÖZGEÇMİŞ 64

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1. Sepsiste İnfalamatuar Mediatörler [49, 50] 6
Tablo 2. Sepsiste Görülen Klinik ve Laboratuvar Bulguları [3,6] 8
Tablo 3. Sepsis Tanı Kriterleri [3,6] 11
Tablo 4. Ciddi Sepsis Tanı Kriterleri [3,6] 11
Tablo 5. Sepsiste Ayırıcı Tanı [6] 12
Tablo 6. Ampirik Antibiyotik Seçimi [6] 18
Tablo 7. Laktik Asidoz Tipleri [16] 23
Tablo 8. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Diğer Biyokimyasal Parametreler ve Normal Değer Aralığı 26
Tablo 9. Hastaların Acil Servise Başvuru Nedenleri 28
Tablo 10. Hastaların Özgeçmiş Özellikleri 29
Tablo 11. Hastaların Tıbbi Öykülerinin Laktat Düzeyi ile İlişkisi 30
Tablo 12. Hastaların Fizik Muayane Bulguları 30
Tablo 13. Laktat Düzeyinin Ateş, Solunum Hızı, Nabız, Beyaz Küre ve GKS ile İlişkisi 31
Tablo 14. Laktat Düzeyinin Pozitif SIRS Kriter Sayısı İle İlişkisi 31
Tablo 15. Sepsis Şiddeti ve Laktat Arasındaki İlişki 33
Tablo 16. Sepsise Bağlı Hastalarda Gelişen Genel, Hemodinamik, Organ Fonksiyon, Doku Perfüzyon ve İnflamatuvar Değişiklikler 35
Tablo 17. Metabolik ve Hemodinamik Durum ve Laktat Arasındaki İlişki 36
Tablo 18. Kültür Pozitifliği ve Laktat Düzeyi Arasındaki İlişki 37
Tablo 19. Etken Mikroorganizmanın Türü ve Laktat Arasındaki İlişki 37
Tablo 20. Hastaların Servis/Yoğun Bakım Yatışlarının, Laktat Düzeyi ile İlişkisi 38
Tablo 21. Laktat Düzeyinin Acil Serviste Kalış Süresi ve Yatış Süresi İle İlişkisi 38
Tablo 22. Laktat Düzeyi ve Hastaların Çıkış Şekli Arasındaki İlişki 38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1. Septik şok fizyopatalojisi [5,6] 5
Şekil 2. Erken hedef yönelik tedavi [6] 14
Şekil 3. Laktat döngüsü [16] 22
Şekil 4. Hastaların yaş dağılımları 28
Şekil 5. Hastaların laktat düzeyleri 29
Şekil 6. Enfeksiyon odağı ve laktat düzeyi arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi 32
Şekil 7. Sepsis sınıflaması 33
Şekil 8. Sepsis sınıflaması ve laktat düzeyini arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi 34

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACCP : American College of Chest Physicians
AF : Atriyal Fibrilasyon
aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS : Akut Respiratuar Distress Sendromu
AS : Acil Servis
C3a : Kompleman 3a
cGMP : Siklik Guanozin Monofosfat
CVP : Santral Venöz Basınç
DIK : Diffüz İntravasküler Koagülopati
DM : Diyabetes Mellitus
GİS : Gastrointestinal Sistem
GKS : Glaskow Koma Skalası
HGB : Hemoglobin
HMGB1 : High Mobility Group Box 1
HT : Hipertansiyon
IL : İnterlökin
iNOS : Inducible Nitric Oxide Synthase
INR : International Normalized Ratio
IRAK : Interleukin 1 Receptor Associated Kinase
IQR : İnterquartile Range
Iv : İntravenöz
IVIG : Intravenöz İmmunoglobulin
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH : Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığılı
LMWH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
LPS : Lipopolisakkarit
MIF : Macrophage Migration Inhibitory Factor

MODS **:** Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu

NE **:** Norepinefrin

NFkB **:** Nuclear Factor Kapa B

NO **:** Nitric Oxide

NOD **:** Nucleotid Oligomerization Domain

OAB **:** Ortalama Arteryel Basınç

PEEP **:** Ekspiryum Sonu Pozitif Havayolu Basıncı

PPI **:** Proton Pompa İnhibitörü

rhAPC **:** Recombinant Human Activated Protein

RMSFq **:** N.Meningitidis, Rocky Mountain Spotted Fever

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

SD **:** Standart Sapma

SVH **:** Serebrovasküler hastalık

SVO_2 **:** Santral Venöz Oksijen Saturasyonu

SIRS **:** Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

TIR **:** Toll/interlökin 1 Reseptörü

TLRs **:** Toll-like Receptors

TNFα **:** Tümör Nekroz Faktör α

TRAF **:** Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Factor

UFH **:** Fraksiyone Olmayan Heparin

WBC **:** White blood cell

ÖZET

Sepsiste Acil Yaklaşım ve Serum Laktat Seviyesi İlişkisi

Amaç: Çalışmamızda; acil servise başvuran hastalarda sepsise bağlı olarak değişen metabolizma sürecindeki laktat düzeyini ve acil tanı ve tedavisindeki etkinliğinin belirlenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 31.10.2014 – 16.02.2016 tarihleri arasında sepsis tanısı ile takip edilen 107 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, şikayet, vital ve fizik muayene bulguları, SIRS kriterleri, genel değişiklikleri, inflamatuvar değişiklikleri, hemodinamik değişiklikleri, organ disfonksiyon değişiklikleri, doku perfüzyon değişiklikleri, enfeksiyon odağı, tedavi durumları ve mortalite oranlarının laktat düzeyi ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Veriler SPSS Windows 18 versiyonunda analiz edildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Verilerin analizinde Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların % 60,7'si erkek olup yaş ortancası 63 yıldı. Hastalarda saptanan en sık fizik muayene bulgusu ateşti. En sık rastlanan enfeksiyon odağı solunum sistemiydi. Hastaların laktat düzeyi ortancası 2,4 mmol/L olarak saptandı. Laktat düzeyinin eşlik eden hastalık, SIRS kriter sayısı, enfeksiyon odağı, kültür üremesi, acil servis takip süresi ve yatış süresi ile ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). Laktat düzeyi, ortalama arteriel basıç ve sistolik kan basıncı düzeyi düşük olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Laktat düzeyi, bronkospazm/akut akciğer hasarı/ARDS, pıhtılaşma bozukluğu, azalmış kapiller dolum/beneklenme ve açıklanamayan metabolik asidoz olan hastalarda yüksekti ($p<0,05$). Vücut ısısı ve laktat düzeyi arasında negatif yönlü ilişki saptandı ($p<0,05$). Hastaların klinikleri ağırlaştıkça laktat düzeyinin arttığı saptandı ($p<0,05$). Hastaların ölüm oranı % 15 olup, ölümcül seyreden hastalarda laktat düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Acil servise başvuran sepsis tanılı hastaların laktat düzeyinin yüksekliği, kötü klinik seyir olduğunun ve ölüm oranının yüksek olduğunun göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, laktat, mortalite, sepsis.

ABSTRACT

Emergency Management And The Relationship Between Serum Lactate Level in Sepsis

Aim: In this study; we aimed to evaluate of the varying lactate levels in the process of changing metabolism due to sepsis and determine effectiveness on emergency diagnosis and treatment in patients admitted to the emergency department.

Materials and Methods: This study was performed with 107 patients followed by sepsis between dates of 31.10.2014 - 16.02.2016. Age, sex, symptoms, vital and physical examination findings, SIRS criteria, general changes, inflammatory changes, hemodynamic changes and organ dysfunction changes, tissue perfusion changes, infection localization, treatment status, mortality rates were evaluated in terms of relations with lactate level.

Data were analyzed using SPSS version of Windows 18. The distribution of variables was checked with the Kolmogorov-Smirnov test. In analyzing the data, Mann Whitney U, Kruskal Wallis and Pearson correlation tests were used. $p<0,05$ was considered statistically significant.

Results: In our study, the median age of patients was 63 years, 60,7% were male. The most common physical finding detected in patients was fever. The most common infection focus was the respiratory system. The median lactate level of the patients was detected 2,4 mmol / L. Lactate levels had no relationship with comorbid diseases, the number of SIRS criteria, the focus of infection, positive culture, emergency follow-up period and duration of hospitalization ($p> 0,05$). Lactate levels were significantly higher in patients with lower mean arterial pressure and systolic blood pressure levels ($p <0,05$). Lactate levels were significantly higher in patients with bronchospasm, acute lung injury, ARDS, blood coagulation disorders, decreased capillary refill / spotting and unexplained metabolic acidosis ($p <0,05$). A negative correlation was observed between hypoglycemia and lactate levels ($p <0,05$). Increased lactate levels were detected when clinical of patients got worse ($p <0,05$). The mortality rate of the patients was 15%, lactate levels were significantly higher in patients with mortal prognosis ($p <0,05$).

Conclusions: The height of the lactate level of patients with sepsis admitted to the emergency clinic is a sign of bad clinic and high mortality rate

Key Words: Emergency, lactate, mortality, sepsis.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis değişik mikroorganizmaların yol açtığı, inflamatuvar kaskadın aktivasyonuna bağlı olarak vücudun savunma ve düzenleyici sistemlerinin aşırı cevabıdır [1,2]. Sepsis, miyokard enfaktüsü ve stroke gibi önemli acillerdendir. Tanı veya tedavi sürecinde olan bir gecikme, ölüm oranının artmasına yol açmaktadır [2]. Sepsis hastalarının çoğunluğu acil servis'e (AS) başvurup, AS'de tanı almaktadır [2].

Sepsis, daha önce steril olan bir dokudaki mikroorganizmaya karşı gelişen sistemik bir cevap olmakla beraber; sistemik inflamatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) uzanan bir süreçtir [3,4]. Sepsis tanısı için kanıtlanmış enfeksiyon odağı ile birlikte en az iki SIRS kriterinin bulunması gerekmektedir. Sepsis, septik şok ve SIRS aynı klinik tablonun değişik evrelerini tanımlar [5].

Sepsis veya septik şoka neden olabilecek etkenler arasında bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sayılabilir. Tüm bu mikroorganizmalar arasında en sık rastlanan etken ise bakterilerdir [6]. Bununla birlikte, sepsis tablosu her zaman enfektif olmak zorunda değildir. Ağır travma veya pankreatit gibi noninfeksiyöz durumlarda da meydana gelebilir ve non-infeksiyöz sepsis tablolarının yarısında etken ortaya konmasa da verilen antibiyotik tedavisine yanıt alınması sebebi ile bakteriyel olabileceği düşünülmektedir [7].

Sepsis epidemiyolojisinde son asırda birçok değişiklik olmuştur. Günümüzdeki bilgiler ışığında Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) yılda 500.000 sepsis olgusunun görüldüğü ve mortalite hızının % 20-50 olduğu belirtilmektedir [8-10]. Bildirilen sepsis olgularında ölüm oranı % 20'lerde iken, ağır sepsisli ve septik şoklu hastalarda % 80'lerde ve MODS gelişmiş olgularda % 100'lere kadar çıkabilmektedir [2,11,12].

Son yıllardaki çalışmalara rağmen, sepsis tanısı ve tanımlamasındaki karışıklıklar nedeniyle sepsis tanısı hala klinik bulgular ve özgün olmayan karmaşık klinik ve biyokimyasal anormalliklerle konulabilmektedir. SIRS kriterleri sadece ateş (veya hipotermi), taşikardi, takipne ve artmış (veya azalmış) beyaz küre sayısını içermesine rağmen muhtemel yakınma ve bulguların listesi daha fazladır [13,14]. Bu kriterlerin hiçbiri de özgün değildir. Ek olarak SIRS kriterlerini taşıyan bir hastaya sepsis tanısı

konulabilmesi için infeksiyon tanınabilmeli, kanıtlanabilmeli veya güçlü klinik şüphe bulunmalıdır [15].

Acil servislerde septik şoklu hastalarda resusitasyona hemen başlamanın birçok olumlu etkisi bildirilmiştir [15]. Septik şok ya da ciddi sepsisli hastalarda resüsitasyonun ilk 6 saatinde yukarıda belirtilen değerlere sıvı resüsitasyonu ile ulaşılamamışsa inotropik desteği uygulanması gerektiği belirtilmiştir. Protokolde ilk hedef Santral Venöz Oksijen Saturasyonu ($ScvO_2$) > % 70 olmasını sağlamaktır [15].

Laktik asidoz, artmış anyon açıklığı ile birlikte olan metabolik asidoz nedenidir [16]. Laktat birikimi, artmış üretim ya da azalmış atılım metabolizma nedeniyle meydana gelir [17,18]. Plazma laktat konsantrasyonunun 4-5 milimol/Litre (mmol/L) üzerine çıkması durumunda laktik asidoz kabul edilir. Laktik asidoz, dokuda laktat birikimi sonucu meydana gelen bir tablodur. Sepsis ve septik şok; laktik asidoz nedenleri arasında yer almaktadır [16,17].

Çalışmamızda; acil servise başvuran hastalardasepsise bağlı olarak değişen metabolizma sürecindeki laktat düzeyini ve acil tanı ve tedavisindeki etkinliğinin belirlenmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis değişik mikroorganizmaların yol açtığı, inflamatuvar kaskadın aktivasyonuna bağlı olarak vücudun savunma ve düzenleyici sistemlerin aşırı cevabıdır [1,2]. Hastaya sepsis tablosunda diyebilmek için hastada kanıtlanmış enfeksiyon odağı ile birlikte en az iki SIRS kriterinin bulunması gerekmektedir [5].

2.1.1. Tanımlamalar

Bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler yıllarca sepsis tanımlamalarında kullanılmıştır. The Society of Critical Care Medicine (SCCM) ve American College of Chest Physicians (ACCP)'ın 1991 yılında sepsis ile ilgili tanımlamaları güncellenmiştir [19].

Enfeksiyon: Normalde steril olan bir dokuda mikroorganizmanın varlığıdır. Konağın inflamatuar bir cevap oluşturması şart değildir. Semptomatik, asemptomatik ve subklinik şekilde olabilir [2,6,11].

Bakteriyemi: Kanda bakteri bulunmasına verilen isimdir. Kültürle doğrulanabilmekle beraber; bu olay endokardit ve birkaç intravasküler enfeksiyon dışında geçici bir durumdur [2,6,11].

Septisemi: Geçmiş yıllarda mikroorganizmanın kanda bulunması olarak tanımlanmıştır [2,3].

SIRS Bulguları: Enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak vücuttaki immun yanıtın uyarılmasıdır [2,6,20]. SIRS kriterleri şunlardır:

- ✓ Vücut ısının 38°C'nin üstünde veya 36°C'nin altında olması.
- ✓ Kalp atım hızının 90 atım/dk üstünde olması.
- ✓ Solunum hızının 20/dk üstünde veya PaCO2'nin 32mmHg altında olması.
- ✓ Beyaz küre sayısının 12000/mm^3 üstünde, 4000/mm^3 altında ve/veya periferik yaymada % 10 üstünde immatür band formunun bulunması.

Sepsis: kanıtlanmış enfeksiyon odağı ile birlikte, en az iki SIRS kriterinin olması durumudur [2,3,6,11].

Ağır Sepsis: Sepsis tablosunun yanında hipoperfüzyon, hipotansiyon veya organ fonksiyon bozukluğunun olması durumudur. En az iki organ sisteminde bozulma vardır [2,3].

Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğunun devam etmesi durumudur. Septik şoktaki hastalarda hipotansiyonla beraber görülen perfüzyon bozukluklarında, inotropik ve vazopressör ajanların kullanımı tedavide yetersiz kalmaktadır. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına inmesi veya diğer sebepleri olmaksızın bilinen sistolik kan basıncı bazal değerinin 40 mmHg veya daha altına inmesi halidir [2,3,21].

Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosunda olan bir hastada, organ fonksiyon değişikliklerinin bulunması durumudur. Bu klinik tabloda tedavisiz hemostaz sağlanamaz. Bu klinik durumda, organ yetmezlikleri gelişimi vardır [2,3,6,11].

PediatrikMultiple Organ Disfonksiyon Sendromu (PMODS): Pediatrik hastalarda görülen MODS durumudur [2].

2.1.2. Etyoloji

Sepsis veya septik şoka neden olabilecek etkenler arasında bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar gibi birçok mikroorganizma suçlanmıştır. En sık etkenler bakteriyel kaynaklıdır [7].

Sepsis geliştiği yere göre, toplum kökenli sepsisler ve hastane kökenli (nazokomiyal) sepsisler olarak ikiye ayrılır. Bir hastada, hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültürlerinde klinik olarak anlamlı kan kültür pozitifliği nazokomiyal bakteriyemi olarak isimlendirilirken; hastaların hastaneye yatışından 48-72 saat sonra ortaya çıkan sepsis tablosu da nazokomiyal sepsis olarak değerlendirilir. Taburculuktan 10 gün sonrasına kadar gelişen enfeksiyonlar hastane enfeskiyonu olarak kabul edilir. Dolayısıyla bu süre zarfında gelişen sepsislerde nazokomiyal sepsis grubunda yer alır [10,22].

Escherichia coli (E.coli), Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae) ve Staphylococcus aureus (S.aureus) toplum kökenli gelişen sepsis olgularında en sık bildirilen mikroorganizmalar olup, üriner enfeksiyon ve pnömoni olarak kendini gösterir. Hastane kaynaklı sepsis etkenleri arasında ise antibiyotiklerin kullanıma

girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif (+) bakteriler ön planda olup, sıklıkla S.aureus ve Streptococcus pyogenes (S.pyogenes) etken olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu; gram (+) bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960'dan 1980'li yıllara kadar gram negatif (-) bakteriler, olguların % 50'sinden fazlasında sorumlu hal almaya başlanmıştır [23].

Günümüzde gram (-) bakteriler olan E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas (% 50-60) en sık etkenlerdir. Bunu takiben Gram (+) bakteriler olan S.aureus, S.pneumonia, S.epidermis (% 35-40) gelmektedir. Mantarlar (% 3-5), virüsler ve riketsiyalar ise daha nadir sepsis nedenleri arasındadır [11,24]. Tüm sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplar sorumlu olup, en sık izole edilen etkenler Bacteroides fragilis ve fusobacterium türleridir [25].

Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi son yıllarda mantarlarla gelişen sepsis sıklığının % 5 düzeyine çıkmasına sebep olmuştur. Buna bağlı olarak gelişen kandida enfeksiyonlarında artış gözlenmiştir [26]. ABD'de yapılan bir çalışmada; nazokomiyal enfeksiyonlar arasında Kandida türleri en sık görülen dördüncü etken olarakizole edilmiştir ve tüm patojenler arasında % 40 ile en yüksek ölüm oranına sahiptir. Mantar enfeksiyonuna bağlı sepsis olgularında 1979-2000 yılları arasında 3 kat artış gözlenmiştir [10].

Sepsise yol açan enfeksiyonun primer kaynağı; 1990 yılından önce üriner sistem enfeksiyonları olarak raporlanırken, 1990 sonrası yıllarda akciğerler olarak rapor edilmeye başlanmıştır [27-29]. Ayrıca kateter varlığında, kateter enfeksiyonları ilk sırayı alabilmektedir [11]. Ciddi sepsis ve septik şokun mikrobiyolojisini geçmişte gram (-) organizmalar daha sıklıkla oluşturmakta iken, günümüzde gram (+) ve gram (-) organizmaların oranı birbirine yakındır [11,28].

2.1.3. Görülme Sıklığı

Sepsis görülme oranında son asırda birçok değişiklik olmuştur. Tüm dünyada sepsisin görülme sıklığı giderek artmaktadır. ABD'de yılda 500.000 sepsis olgusunun görüldüğü ve ölüm hızının % 20-50 olduğu belirtilmektedir [8-10]. ABD'de yapılan çalışmalarda; sepsis sıklığı % 0,3, hastanelerden taburcu edilenlerde % 2,26 ve yoğunbakımlardan taburcu edilenlerde % 17 seviyelerine çıkmaktadır [7,29]. Martin ve

ark. ABD'de ciddi sepsis sıklığının 1979'da 100.000'de 83 iken, 2000 yılında 100.000'de 240'a yükseldiğini ifade etmişlerdir [4]. Hollanda'da yapılan diğer bir çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği gösterilmiştir [23].

Ülkemizde sepsis sıklığı ile ilgili olarak yapılan bir çalışma mevcut değildir. Sepsis ile ilgili Türkiye'de yapılan en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmış olup; 1983-1989 yılları arasındaki olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasındaki gram (-) bakteriyemi görülme oranı 4,2/1000 ve ölüm oranı % 45 olarak bildirilmiştir [30]. Türkiye'de yapılan diğer sürveyans çalışmasında, bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nazokomiyal sepsis görülme oranı % 7,6 olarak bulunmuştur [23].

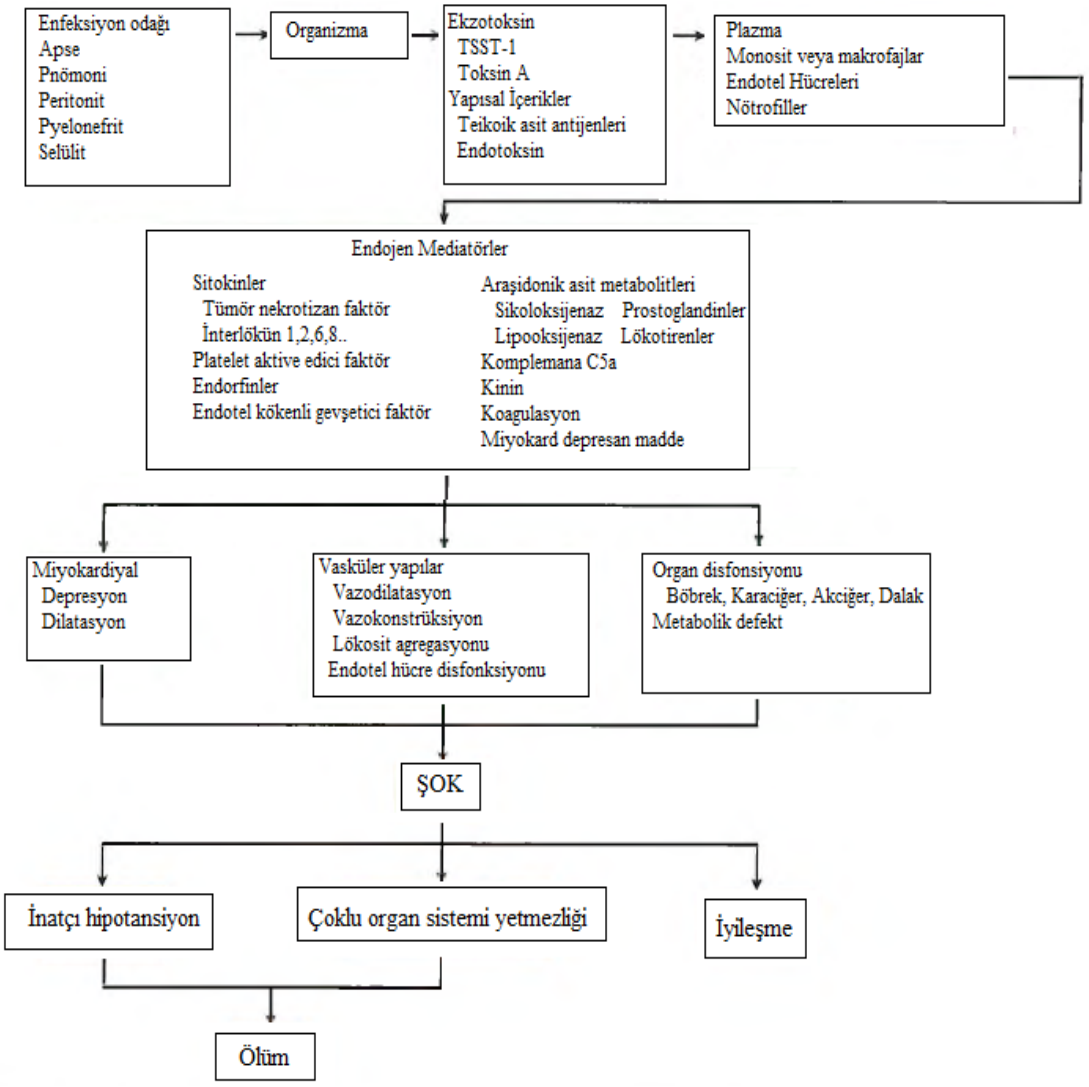
- Klinik çalışmalarda bakteriyemili hastaların % 35-40'ında sepsis nedenli bulunmuştur.
- Sepsiste en sık enfekte olan organlar akciğerler, intraabdominal organlar ve üriner sistemdir.
- Sepsisli hastalar en sık GR (-) bakterilerle enfekte olur. bu hastalardaki altta yatan tetikleyici faktörler: diyabetes mellitüs (DM), lenfoproliferatif hastalıklar, siroz, yanıklar, invaziv girişimler ve kemoterapidir.
- GR (+) bakteriyemisi olan sepsisli hastalarda, predispozan faktörler ise: vasküler kataterler, mekanik aletler ve enjekte ilaç kullanımı olan hastalardır.
- Fungemia, yaygın olarak immun sistemi baskılanmış hastalarda görülür.
- Yaşlı hastalarda bakteriyel enfeksiyona ve sepsise tetikleyici faktörler: DM, cerrahi girişimler, kanserlerdir [27,31].

2.1.4. Fizyopatoloji

Hastanın bağışıklık sistemi ve enfeksiyona sebep olan mikroorganizma arasındaki ilişki sepsis tablosunun temelini oluşturur. Konak, normal şartlar altında bağışıklık sisteminin etkinliği sayesinde patojen mikroorganizmaya karşı doku bütünlüğünü korur. Bağışıklık sistemindeki cevabın herhangi bir nedenle invazif patojene karşı koyamaması durumunda sepsis gelişir [6,32,33] (Şekil 1).

Hücresel düzeyde; sitokinler gibi proinflamatuar mediyatörlerin salınımı, monosit ve mikrovasküler endotelyal hücrelerin aktivasyonu, nöroendokrin reflekslerin

ortaya çıkması, kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu gibi kompleks bir reaksiyon, sepsisin patogenezini kabaca açıklar. Hücreye bağlı, çözünebilir tanıma molekülleri, CD14 ve Toll-like receptors (TLRs) gibi reseptörler tarafından mikrobiyal komponentlerin tanınması sonucu sepsisin başlangıcı olarak kabul edilir. Bu aktivasyon sonucu, inflamatuar ve immun yanıt genleri uyarılarak çok sayıda endojen mediyatör salgılanması sürecin devamını oluşturur [5,6] (Tablo 1).



Şekil 1. Septik şok fizyopatalojisi [5,6]

Tablo 1. Sepsiste İnfalamatuar Mediatörler [49, 50]

Konak Hücre	Proinflamatuar Mediyatörler	Düzenleyici Mediatörler	Anti-inflamatuar Mediatörler
Monosit/ Makrofaj	TNF-α, IL-1 IL-8, PAF, IFN-γ, Doku Faktörü, NO, Protanoidler, Lökotrienler	IL-6, IL-12	IL-1Ra, sTNFr, TGF-β
Nörofiller	İntegrin ekspiresyonu, süperoksid, IL-1, TNF-α	IL-12	BPI, Defensinler, asiklosiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN-γ, TNF-α		IL-4, IL-10, Sıl-2r
Endotel Hücreleri	Selektin, ICAM, VCAM, NO, Doku Faktörü		
Trombositler	Serotonin, Prostanoidler	PDGF	
Plazma Komponentleri	Koagülasyon Kaskadı, Kompleman Aktivasyonu, Bradikinin	CRP, LBP	

(BPI; Bakteriyel/permeabilite arttıran protein, ICAM; hücre içi adezyon molekülü, IL-1 Ra; İnterlökin 1 reseptör antagonisti, LBP; lipopolisakkarit bağlayan protein, PDGF; Trombositten açığa çıkan büyüme faktörü, sIL-2r; solubl IL-2 reseptörü, sTNFr; solubl TNF reseptörü, TGF-B; transforming büyüme faktörü, VCAM; damar hücre adezyon molekülü)

Tümör nekroz faktör α (TNF-α) ve interlökin (IL) – 1 sepsis oluşumuna yol açan en önemli iki sitokindir. TNF-α'nın, ateş gelişimi, nötrofil akvivasyonu, lokal inflamasyon, lökosit adhezyonu, eritropoezin baskılanması, yağ asidi ve albümin sentezinde azalma ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir. TNF-α ve IL–1'in ciddi sepsis ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar ile vardır**.** Bu çalışmalarda; TNF-α düzeyi ile hasta sağkalımı arasında bir ilişki saptanmış; IL-1 veya TNF-α'nın hayvanlara enjeksiyonu sonrası ciddi sepsis, organ disfonksiyonunun ve hemodinamik bulgularının göülmesi ile birlikte sitokinlerin önemi ispatlanmıştır. Sepsiste, TNF-α ve IL-1'in etkisinin bloke edilmesi sonucu komplikasyonların önlendiği ve daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir [34-36].

Sepsisle ilişkili olduğu varsayılan diğer sitokinler ve proinflamatuar mediyatörler, "high mobility group box 1" (HMGB1) proteini ve "macrophage migration inhibitory factor" (MIF) dür [37-39].

Organizmaların çoğunun moleküler özellikleri olan gram negatif bakteri duvarında bulunan lipopolisakkaritler (LPS, endotoksin), gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit ve peptidoglikan, metilsiz bakteriyel DNA veya çift sarmallı viral DNA'lar immün sistem hücreleri tarafından tanınır. Bu moleküller TLRs, intracelluler nucleotid oligomerization domain (NOD) proteinleri ve peptidoglikan tanıyıcı proteinleri tarafından tanınır [40,41]. Mikrobiyal molekülün kendine özel TLR ile bağlanması sonucunda Toll/interlökin 1 reseptöründen (TIR) sinyal iletimi meydana

gelir ve bunun sonucunda intraselüler enzim kaskadı başlar [42]. Kaskadın başlamasını takiben, kinazlardan oluşan enzimler proteinleri aktive eder ve fosforlar. Gram (-) bakterinin duvarından salgılanan LPS ise TLR4 ve CD14 ile bağlantı kurması sonucu, TLR kökenli myeloid farklılaştırma protein (MyD)-88'in aktivasyonunu meydana gelir. Bu aktivasyon sonucu, interleukin 1 reseptör ilişkili kinaz (IRAK) deaktive olur, yine bunun sonucunda tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör (TRAF)'ı ve TRAF ilişkili kinaz (TAK)'ı uyarılır [40]. Buna bağlı olarak bir nükleer yazılım faktörü olan, nuclear factor kapa B (NFkB) inhibitöründen ayrılır ve hücre çekirdeğine ilerler. NFkB'nin DNA'ya bağlanmasıyla sonucu inflamasyona yol açan proteinleri kodlayan çok sayıda özel gen eksprese olur [43]. Bu eksprese edilen genlerden biri TNF'dir ve bu TNF de IL-6 ile karaciğerde, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini sağlar. Ayrıca apoptoziste de, TNF' nin çok önemli rolü vardır. Aktive olan enzimlerden biri de inducible nitric oxide synthase (iNOS) olup, proinflamatuar bir molekül olan nitric oxide (NO) seviyesini artırır [38]. NO, guanylil siklaz gibi diğer enzimleri aktive ederek, guanylil siklaz üzerinden siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar. Bu sürecin sonucunda lokal ve sistemik vazodilatasyon meydana gelir ve bu da hipotansiyon veya şok ile kendini gösterir. Sepsis erken döneminde proinflamatuar süreç ve geç dönemlerde ise anti-inflamatuar süreç de aktive olur [44,45].

Sepsis için predispozan faktörler; konağa ait faktörler ve tedavi süreci ile ilgili faktörler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir.

Konağa ait faktörler; altta yatan ölümcül hastalık, yaş (Yenidoğan ve 65 yaş üstü), primer hastalık [Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik BöbrekYetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)], konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedaviler), geniş travma ve yanıklar, lokal infeksiyonlar, septik abortus, lohusalık, yakın geçmişte uygun olmayan antibiyotik seçimleri sayılabilir [5].

Terapötik faktörler ise; hastanın yakın zamanda yoğun bakım ünitesinde kalış öyküsü, invaziv işlem öyküsü, kan/kan ürünleri verilmesi, hemodiyaliz, üriner kateterizasyonve büyük cerrahi girişimlerdir[5].

2.1.5. Klinik Bulgular

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişkenlik gösterebilmektedir. Sepsis kliniğinde hipertermi/hipotermi, taşikardi/bradikardi, geniş nabız basıncı, hipotansiyon, idrar çıkışında azalma, takipne, cilt lezyonları ve bilinç durum değişiklikleri beklenen klinik durumlardır [2,6,46] (Tablo 2).

Tablo 2. Sepsiste Görülen Klinik ve Laboratuvar Bulguları [3,6]

Genel Kriterler	Ateş (>38,3°C) Hipotermi (< 36°C) Kalp hızı> 90/dakika veya yaşa göre > 2 standart sapma (SD) Takipne Bilinç değişiklikleri Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 mL/kg) Hiperglisemi (DM'si olmayan hastada plazma glikoz düzeyi > 120 mg/dL veya 7,7 mmol/L)
İnflamasyon Belirteçleri	Lökositoz (beyaz küre sayımı > 12.000/mm3) Lökopeni (beyaz küre sayımı < 4000/mm3) Normal beyaz küre sayımı ve % 10'dan fazla immatur form Plazma C-reaktif protein > 2 SD Plazma prokalsitonin > 2 SD
Hemodinamik Belirteçler	Arteryel hipotansiyon sistolik kan basıncı < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg veya sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi) Santral venöz oksijen saturasyonuSvO2> % 70 Kardiyak indeks >3,5 L/dakika
Organ Fonksiyon Bozuklukları	Arteryel hipoksi (PaO2/FiO2> 300) Akut oliguri (idrar çıkışı <0,5 mL/kg/saat veya 45 mol/L en az iki saat) Kreatinin artışı >0,5 mg/dL Koagülasyon bozuklukları [International normalized ratio (INR)>1,5 veya Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)> 60 sn) İleus (bağırsak seslerinin olmaması) Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm3) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)
Doku perfüzyonu	Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L) Kapiller geri dolumda azalma

Sepsis tablosundaki hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselmekle birlikte hastaların vücut ısısı normal ya da hipotermik de olabilir. Vücut ısısının hipotermik olması, sepsisin kötü klinik seyrine işaret eder. Ayrıca hastaların oligüri, hipotansiyon, trombositopeni gibi durumlarında da sepsis açısından şüphe uyanmalıdır [47].

Sepsisin en erken belirtisi hiperventilasyon olabilir ve bunu ateş, titreme takip edebilir. Takip hastalarında, hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz sepsisi ilk planda

düşündürmesi gereken durumlardır. Respiratuar alkaloz ile birlikte akut hiperventilasyon sonucu gelişen hipokapni ($PaCO_2$<30 mm Hg) sepsiste sık gözlenir [6].

Akut akciğer hasarı ve Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) sepsiste gözlenen en yaygın akciğer problemleridir. Enfeksiyon kaynağı akciğerler olmasa bile, salgılanan endotoksinler sebebiyle akciğerlerde bronkokonstrüksiyon gelişir. Sepsis kliniğinde, tüm vücut yaygın olarak gözlenen mikrovasküler hasarın akciğerde gelişmesi halinde alveolar geçirgenlik bozulur, akut akciğer ödemi ile karakterize ARDS ve akut akciğer hasarı gelişebilir. Akciğer tutulumu olduğunda, klinik doğal olarak kötüleşmektedir. ARDS veya şok akciğeri, Gram (-) bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. Solunum yetmezliğinin seviyesini belirlemek için arter kan gazı takibi yapılır. Hipoksi hastalığın ciddi olduğunu ve ARDS için hastanın yüksek risk taşıdığını gösterir. ARDS gelişen olgularda, mortalite % 27-45 oranında artış göstermiştir [2,6,48].

Oligüri hipotansiyonu takiben saatlik idrar çıkışının 20 ml'den az olması oligüri olarak tanımlanır. Bu süreç hastanın kliniğininşoka doğru gitmesi ile ağırlaşarak anüriye kadar gidebilir. Böbrek fonksiyon değişiklikleri ortaya çıkar, hatta septik şok gelişmeden de hastalarda glomerulonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Ayrıca sepsisli hastalarda, hipoperfüzyon ve uygulanan ilaçlara bağlı olarak böbrek yetmezliğine yol açan mediatörler sepsis kliniğini kötüleştirir [2,49-51].

Sepsisin hedef aldığı diğer bir organ karaciğerdir. Sepsise bağlı olarak hepatosellüler disfonksiyon ile birlikte, karaciğerde endotoksin, sitokinler veya immün kompleks birikimleri meydana gelir. Sonuç olarak, akut karaciğer yaralanması veya iskemik bağırsak nekrozugelişebilir. Labaratuvar olarak, direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış olarak kendini gösterir [51-54].

Sepsis kliniğinde, gelişen hipotansiyona sekonder ve artan stres hormonlarına bağlı olarak 24 saat içinde gastrointestinal sistem'e (GİS) giden kan akımında azalma meydana gelir. Mukozal hücrelerde hipoksi, mide mukozal bariyerinde kesinti ve mukozal lizozimlerin serbest bırakılması sonucu 1-2 mm erozyonlar oluşur. Ayrıca sepsisli hastalarda hemodinamik bozulmalar ve elektrolit imbalansına bağlı olarak ileus gelişebilir. GİS'e bağlı gelişen sıvı kayıpları ve küçük kan kayıpları sepsis kliniğinin ağırlaşmasına yol açabilir [6,51-54].

Kompleman 3a (C3a) aktivasyonu sonucu nötrofili/nötropeni, trombositopeni ve Diffüz İntravasküler Koagülopati (DIK) gelişebilir. Bazı sepsis vakalarında 50.000-100.000/mm^3'e kadar yükselen lökositoz bildirilmiştir. Nadiren gelişen nötropeni durumlarında, mortalite yüksektir. Trombositopeni sepsis olgularının % 30'undan fazlasında görülmesine rağmen, trombositopeni sıklıkla DIK'in bir sonucudur Hastalarda, sepsis kliniğinin uzaması halinde anemi gözlenebilir [6].

Mikroorganizmaların gerek kendi, gerekse toksinlerininekstrensek yolu aktive etmesisonucu, hemostatik sisteminin aktive olmasına bağlı olarak DIK gelişir. Sepsis en sık DIK nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. DIK'in iki alt grubu mevcuttur; hemostatik sistemi "yavaş" bir şekilde aktivasyonu sonucu gelişen kompanse DIK ve pıhtılaşma faktörlerinin çok daha hızlı tüketilmesine yol açan dekompanse DIK'dir [2,6].

Sepsiste; artmış stres hotmonları (katekolamin, kortizol ve glukagon), artmış periferik insülin direnci, bozulmuş glukoz kullanımı ve azalmış insulin salınımı sebebi ile hiperglisemi gelişir. Kontrolsüz hiperglisemi kötü klinik seyir belirtisi olup, bazı vakalarda hipoglisemide bildirilmiştir. Gelişen hipogliseminin nedeni karaciğer glikojeninin azalması, glikoneogenezisin inhibisyonu ve adrenal yetmezliktir [6,55].

Septik şok'un erken safhasında ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu sonucu, solunumsal alkaloz meydana gelir. İlerleyen dönemlerde yetersiz doku perfüzyonu, periferik dokularda artmış glikoliz, kan laktat ve piruvatın hepatik temizlenememesi sonucu metabolik asidozgelişir. Perfüzyon kötüleşmesi ve/veya sepsis kliniğinin devam etmesi sonucu, dokularda laktik asit üretimi artacağından metabolikasidoz kötüleşecektir. Laktik asit düzeyinin yükselmesinin üretim artışı dışında diğer bir nedeni de bozulmuş karaciğer kan laktat klerensi sebebi ile kandan temizlenememesidir [6].

Sepsiste gözlenen cilt lezyonları deri ve deri altı dokusunun bakteriyel infeksiyonu, sepsise bağlı şok ve/veya DIK tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları, mikroemboli ve immünkompleks vasküliti sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları şeklinde üç bölümde incelenebilir. Ektima, hemorajik veziküler veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları gram (-) bakteriyel sepsislerde görülebilmektedir [2,6].

2.1.6. Tanı

Sepsis tanısı için karakteristik bir belirteç veya parametre yoktur. Hastaların tanısı tıbbi öykü, ayrıntılı fizik muayene ve destekleyici laboratuvar bulguları ile mümkün olabilmektedir [2,3]. Görülen yakınmalar, belirti ve bulgular sonucunda belirlenen enfeksiyon odağından hızlı bir şekilde kültürler alınmalı ve uygun tedaviye hemen başlanmalıdır. Sistemik inflamatuar yanıtın geliştiğini gösteren ilk ipuçları, hastanın vital bulgularındaki değişiklikler ve enfeksiyonun varlığıdır. Genel yaklaşım, 2 SIRS pozitifliği ile birlikte enfekiyon odağının gösterilmesidir [2,3,6]. Sepsis ve ciddi sepsis tanı kriteleri Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir [3,6].

Tablo 3. Sepsis Tanı Kriterleri [3,6]

Genel değişenkenler	**Ateş >38,3°C veya <36°C** **Kalp hızı>90/dk** **Solunum sayısı>20/dk** **DM olmayan hastada hiperglisemi>140 mg/dl** **Mental durum değişikliği** **Ciddi ödem, artmış sıvı açığı**
İnflamatuar değişkenler	**Lökosit> 12.000/mm^3,<4.000/mm3, >%10 immatür,** **CRP >2 SS normalin üzeri** **Prokalsitonin >2 SS normalin üzeri**
Hemodinamik değişenler	**Hipotansiyon** **Sistolik Kan Basıncı (SBP) <90mmHg** **Ortama Arteryel basınç (MAP) <70 mmHg** **SBP'de 40 mmHg'dan fazla düşme**
Organ Disfonksiyon Değişkenleri	**Arteryel hipoksemi (PaO2/FIO2 <300),** **Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen idrar çıkışı <0,5 ml/kg/sa)** **Kreatinin artışı >0,5 mg/dl** **Koagülasyon anormalliği (INR >1,5/PTT>60 sn)** **İleus** **Trombositopeni (<100.000/mm3)** **Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dl)**
Doku Perfüzyon Değişkenleri	**Azalmış kapiller doluş** **Hiperlaktatemi (>laboratuvar normalinin üst sınırı)**

Tablo 4. Ciddi Sepsis Tanı Kriterleri [3,6]

Organ disfonksiyonu, Hipotansiyon veya Hipoperfüzyon ile Birlikte Sepsis Varlığı
• Hipotansiyon
• Kan laktat yüksekliği
• Akut oligüri (idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen) Kreatinin artışı >0,5 mg/dl
• Akut akciğer hasarı (Arteryel hipoksemi; pnömoni var ise PaO_2/FIO_2 <200, pnömoni yok ise $PaO2/FIO_2$<250)
• Kreatinin artışı >2 mg/dl
• Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dl)
• Trombositopeni (<100.000/mm^3)
• Koagulasyon anormalliği (INR >1,5/PTT>60 sn)
• İleus

Hastalarda DIK tablosu gelişirse trombositopeni gelişir, PT ve PTT uzar, fibrin yıkım ürünleri artar [50,54]. Rutin olarak serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum), glukoz, üre, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, bilirubinler), serum lipidleri, kreatin kinaz, amilaz, organ fonksiyon bozuklukları ve hastanın metabolik durumunun takibinde yol göstericidir. Yaygın endotel hasarı ve proteininin kapillerden sızmasına bağlı olarak, albümin düzeylerinde 1,5-2 g/dl düzeylerinde düşme görülebilir. Kronik hastalığı olanlarda veya uzamış enfeksiyon tablosunda, yetersiz beslenme ve karaciğer metabolizmasında akut faz proteinlerine dönüşüm olması nedeniyle de albümin miktarı düşük olabilir [45,50,56,57].

Hastalarda erken dönemde respiratuar alkaloz, daha geç dönemde metabolik asidoz gözlenir. Asidozun derecesi hastalığın ciddiyetiyle paralellik gösterir. Normal şartlar altında, serum laktat düzeyi 1- 2,5 mmol/l iken, ciddi sepsisli olgularda artan doku hipoksisine bağlı olarak 3-5 kat artar [58]. Rutin olarak proteinüri, piyüri, bakteriüri varlığının gösterilmesi açısından tam idrar tetkiki istenmesi gereken bir tetkiktir. Kan kültürü, bakteriyemi ve sepsisin tanısının konmasında altın standarttır. Her bakteriyemi, sepsis şüpheli hastadan 24 saatte otomatize hızlı sistemlerde en az 2 set kan kültürü alınmalıdır. Ateşin yükselmesini takiben iki kan kültürü farklı bölgelerden 10- 30 dakika arayla alınması gerekir [6,48].

2.1.7. Ayırıcı tanı

Sepsisi klinik ve hemodinamik olarak taklit edebilecek birçok hastalık tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Sepsiste Ayırıcı Tanı [6]

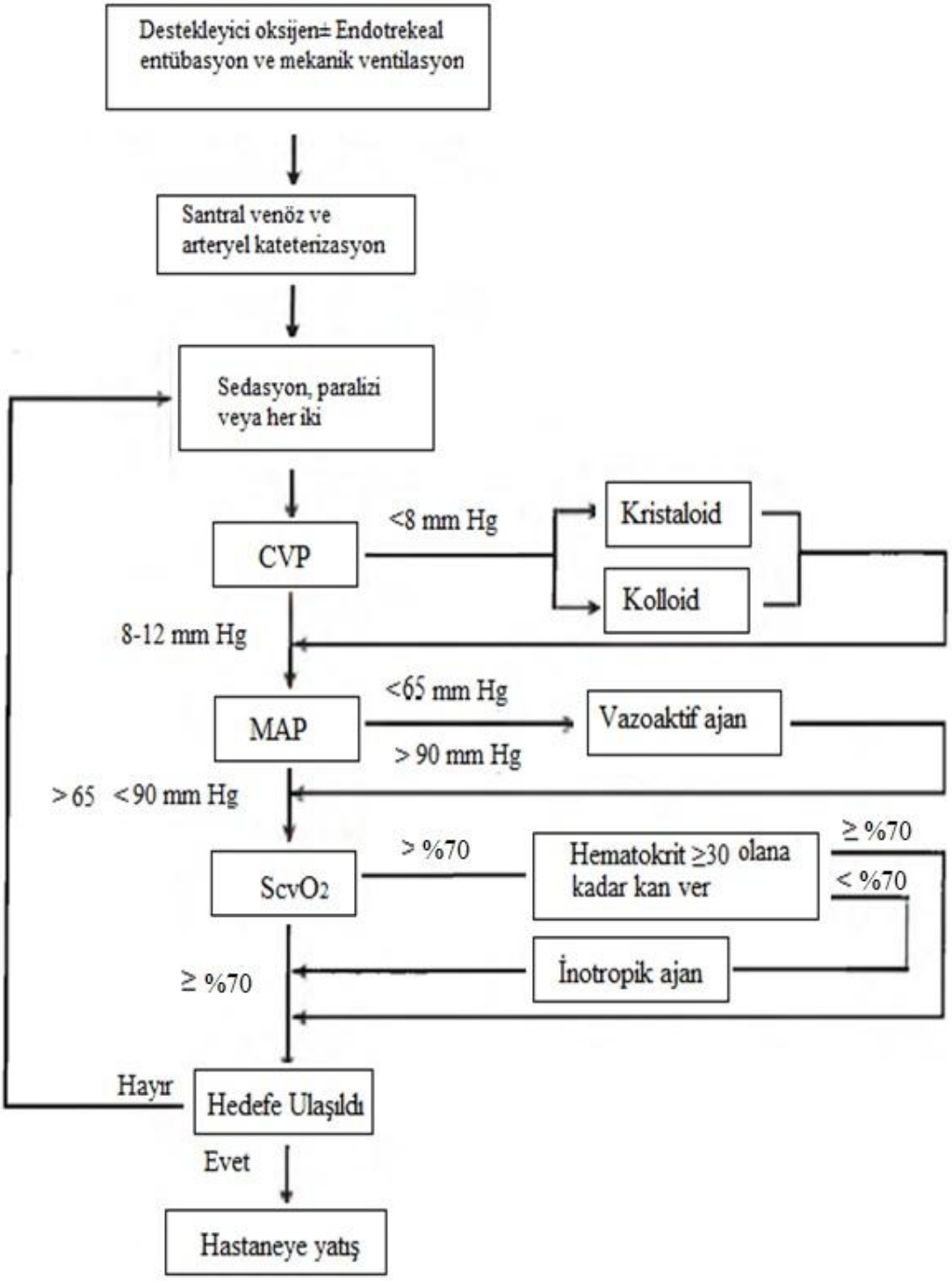
Klinik olarak benzer durumlar	Hemoraji
	Pulmoner emboli
	Miyokard infarktüsü
	Pankreatit
	Diyabetik ketoasidoz (abdominal kriz)
	SLE'nin abdominal kriz ile alevlenmesi
	Ventrikuler pseudoanevrizma
	Masif aspirasyon/atelektazi
	Sistemik vaskülit
Hemodinamik olarak benzer durumlar	Akut pankreatit
	Spinal kord hasarı
	Anafilaksi
	Adrenal yetmezlik

2.1.8. Tedavi

Sepsis tedavisi, birçok alt kategoriden oluşmakla beraber en önemlisi ciddi sepsisli hastalarda resüsitasyonun sağlanmasıdır. Sepsis ile başvuran hastaların tedavi temeli üç ana grupta sınıflandırılabilir [59]:

1. Erken hedefe yönelik tedavi
2. Akciğer koruyucu ventilasyon
3. Varsayılan kaynağı ve sepsis nedenini etkin kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisidir.

Rivers ve ark. tarafından 2001 yılında tanımlanan erken hedefe yönelik tedavi, geciktirilmeden AS'de başlanan ilk 6 saatlik tedavinin ölüm oranını azaltığı gösterilmiştir [15]. Oksijenasyon, ventilasyon ve dolaşımın optimizasyonu, hidrasyon, antibiyotikleri içeren ilaç tedavisinin başlaması ve sepsis kaynağının kontrolünü içerir [2,6,60-65] (Şekil 2).



Şekil 2. Erken hedef yönelik tedavi [(6)]

Sepsis hastalarında, oksijen saturasyonunun % 90 üzerinde tutulması önerilir. Klinisyende havayolu güvenliğinin sağlanamadığı ve/veya solunumu yetersiz düşüncesi mevcut ise, balon maske ile hasta solutulmalı, bag-valve maske solunumuna rağmen yetersiz solunum düşünülen hastalarda endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Solunum kaslarındaki, yetersiz perfüzyonu sonucu solunum kasların yorulacağı ve "solunum arresti" gelişeceği unutulmamalıdır [6].

Solunum güvenliği sağlanan ve hipoperfüzyonu olan hastalarda, sıvı resüsitasyonuna başlanmalıdır. Septik şok kliniğine sahip olan hastalarda başlangıç 30-60 dakika içerisinde kilogram'a 20-30mL (1-2 L) kristaloid sıvı (ringer laktat veya izotoink) verilmelidir [2,3,6]. Erken hedefe yönelik tedavinin sıvı resüsitasyonunun hedeflerine ulaşılamayan hastalarda, 30 dakikalık süre içinde ek olarak 1 L daha sıvı verilebilir. Erken hedefe yönelik sıvı resüsitasyonunun hedefleri;

• Santral venöz basınç (CVP): 8-12 mm Hg

• Ortalama Arteriyel Basınç (MAP) > 65 mm Hg

• İdrar çıkışı > 0,5 mL/kg/saat

• Santral venöz (süperior vena kava) oksijen saturasyonu > % 70 ya da miksvenöz oksijen saturasyonu > % 65 olması kriterleri yer alır [3,6].

Sıvı ve Vasopressör Tedavisi:

Bir sıvının diğerine göre daha üstün olduğunu kanıtlayacak bulgu olmamakla birlikte, septik şok sıvı resüsitasyonunda kristalloid sıvılar önerilmektedir. Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde CVP'nin entübe olmayan hastalarda 8 mm Hg'nin, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ise 12 mm Hg'nin üzerinde olması istenir. Hipovolemiden şüphelenilen hastalara 30 dakikada 1000 ml üstü kristalloid uygulanmalıdır. Sepsisin yol açtığı doku hipoperfüzyonu durumunda, daha fazla sıvı uygulamalarına ihtiyaç duyulabilir. Ciddi sepsisli hastaların intravasküler sıvı volüm defisiti derecesi değişkenlik göstermektedir. Kapiller sızıntısı olan venodilatasyonlu hastalar, ilk 24 saatte daha fazla sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyarlar. Sıvı resüsitasyonunun takibi hemodinamik parametreler olan CVP, arteryel basınç, kalp hızı, idrar çıkışı izlenerek yapılır. Sıvı alımı ve atımı arasındaki denge dikkatli takip edilmeli ve pulmoner ödem gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır [66,67].

Sepsis tablosundaki hastaların ortalama arter basıncının (MAP) > 65 mm Hg

olması önerilir. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otoregülasyon bozularak perfüzyon defekti gelişebilir. Bu yüzden bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı meydana getirmek ve yeterli dolaşımı sağlamak adına vazopressör tedavi başlanmalıdır. Sıvı resüsitasyonuna rağmen, yaşamı tehdit edici hipotansiyonu düzeltilemezse vazopressör tedavi kullanılır [66,67]. Ortalama arter basıncı (MAP)65 mm Hg seviyesinin altına ininceye kadar norepinefrin (NE) doku perfüzyonunun devamlılığını sağlar [66].

Norepinefrinin (2,5 mcg/kg/dk) ve dopamin (5-20 mcg/kg/dk), septik şoktaki hipotansiyonun tedavisi için seçilecek ilk vazopresör ilaçlardır. NE'nin dopamine kıyasla daha etkindir. Septik şok tablosunda öncelikli olarak vazopressör olarak epinefrin, fenilefrin ya da vasopressin uygulanmamalıdır [2,3].

NE'ye ilave olarak Vasopressin 0,03 ünite/dk olarak eklenebilir. Ancak etkinliği gösterilememiştir. NE ve Dopamine istenen cevap alınamadığında septik şokta epinefrinin ilk alternatif ilaç olması gerekir. Renal koruma sağlamak amacıyla düşük doz dopamin kullanılması önerilmez [1,3].

Yüksek kardiyak dolum basıncı ve düşük kalp debisi düşünülen miyokardiyal disfonksiyon düşünülen hastalarda dobutamin (20 mcg/kg/dk) infüzyonu uygulanabilir. Önceden belirlenmiş normalin üzeri seviyelere kardiyak indeksi artırmak için bir yöntem kullanımını önerilmemektedir [3].

Antibiyotik Tedavisi ve Kaynak Kontrolü:

Ciddi sepsis ve septik şok tablosundaki hastalara en kısa sürede intravenöz (IV) antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Antibiyoterapi başlanmadan önce hastalardan gerekli kültürler için örnekler alınmalıdır. Ancak kültür alınması tedavi başlamasını geciktirmemelidir. İlk başlanacak olan ilaçların tüm mikroorganizmalara karşı etkisi olan, infeksiyon kaynağına yeterli düzeyde penetre olabilen ampirik türde ilaçlar olmasına özen gösterilmelidir [68,69]. Etkili olabilecek bir antibiyotik tedavisinin, septik şoklu hastalarda gecikmesinin ölüm oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir [70]. Antibiyotik seçimi esnasında, hastanın son dönemde kullandığı antibiyotikler seçilmemelidir. Klinisyenler oxacillin (methicillin) rezistan S. aureus görülme oranında virülansının artmasına dikkat etmeli ve görülme oranı bariz belirginse ampirik tedavinin yeterliliği sağlamalıdır [3] (Tablo 6). Klinisyen başlangıç tedavisi seçildiği zaman,

kandidiyemi olabileceğini düşünmelidir. Ampirik antifungal tedavi seçiminde flukanazol, amfoterisin B ve ekinokandin gibi kandida için uygun olacaktır. Direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi ve maliyeti azaltmak için antimikrobiyal ilaç yönetiminin günlük olarak değerlendirilmesi ve güncel bilgilerin takip edilmesi gerekmektedir [6].

Ağır sepsisle seyreden tüm sepsisli hastalar; bir enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmeli, olası kaynak kontrolü yapılmalı, özellikle apse veya lokal enfeksiyon drene edilmeli, enfekte nekrotik doku debride edilmeli, potansiyel enfekte cihazın ya da mikrobiyal kontaminasyonun devam ettiği bir kaynak varsa mümkün olduğunca cihaz çıkartılmalıdır. İntravenöz giriş yerlerindeki aletlerden kaynaklanan, ciddi sepsis veya septik şoka muhtemel kaynak teşkil eden eski yerler, yeni vasküler giriş yerleri açılınca zaman kaybedilmeden çekilmelidir. Enfeksiyon kaynakları olarak; ampiyem ya da septik artrit gibi derin yer enfeksiyonları, intestinal iskemi ya da nekrotize yumuşak doku enfeksiyonu, kolanjit ya da pyelonefrit, intraabdominal abse ya da GİS enfeksiyonu gibi durumlar akılda tutulmalı ve olası enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. Özetle en kısa sürede, başarılı başlangıç resüsitasyonundan sonra enfeksiyon kaynağı kontrol altına alınmalıdır [6,71].

Diğer Tedavi Seçenekleri:

Hastada, septik şok gelişmedikçe steroid tedavisinden uzak durulmalıdır. Eğer hidrokortizon vermemiz münkün ise, septik şok hastalarına deksametazondan uzak durulmalıdır. İntravenöz hidrokortizon yalnızca kan basıncı sıvı ve vasopresör tedaviye zayıf yanıt veren septik şok hastalarına verilmelidir. Septik şok tedavisinde, hidrokortizonun günlük 300 mg üzerinde kullanılmaması ve 7 gün 3-4 doza bölünmüş şekilde uygulanması önerilir [3,6].

Sepsise bağlı organ yetmezliği gelişen, mortalite riski yüksek olan erişkin hastalarda ve klinik değerlendirme ile MODS gelişen hastalarda, kontrendikasyon yoksa Recombinant Human Activated Protein (rhAPC) tedavisi önerilmektedir [3].

Tablo 6. Ampirik Antibiyotik Seçimi [6]

Yaş grubu ve hasta	Olası etken	**Önerilen antibiyotik ve dozları**
Yenidoğan 0-7.gün	Grup B Streptokoklar, E.Coli, Klebsiella, Enterobacter	**Ampisilin (3x25mg/kg iv) + Sefotaksim (2x50 mg/kg iv)**
Yenidoğan 1-4 hafta	Grup B Streptokoklar	**Ampisilin (3x25mg/kg iv) + Sefotaksim (2x50 mg/kg iv)**
	E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Hemophillus İnfluenza, Staphylococcus Epidermitis	**Ampisilin (3x25mg/kg iv) +Sefotaksim (3x50mg/kg iv) /Seftriakson (1x75mg/kg iv)**
Bebekler (1-3ay)	E.coli, Klebsiella, Enterobacter, H. İnfluenza, Stereptococcus Pneumoniae, Neisseria Meningitidis	**Sefotaksim (3x50mg/kg iv) /Seftriakson (1x75mg/kg iv)**
Nötropeni yok >3ay	S. Pneumoniae, N.Meningitidis, S. Aureus, H. İnfluenza	**Sefotaksim (3x50mg/kg iv) /Seftriakson (1x75-100mg/kg iv)+Vankomisin (4x15mg/kg veya 2x1gr**
Enfeksiyon odağı yok nötropeni yok yetişkin	Gram (-) Basiller, S.Aureus, Streptokoklar ve Diğerleri	**İmipenem (6x500mg'dan 3x1gr kadar iv)/Meropenem (3x1gr iv)/Doripenem (3x500mg iv)/Ertapenem (1x1gr iv) + Vankomisin (4x15mg/kg veya 2x1gr iv)**
Safra kaynaklı şüphesi nötropeni yok yetişkin	Aerobik Gram (-) Basiller, Enterokoklar	**Ampisilin-sulbaktam (4x3gr iv)/Piperasilin-tazobaktam (4x4,5griv)/Tikarsilin-klavulunat (4x3,1gr iv)**
Pnömoni şüphesi nötropeni yok yetişkin	S. Pneumoniae, Metisilin Dirençli S. Aureus, Gram (-) Basiller, Legionella	**Seftriakson (2x1-2gr iv)/+Azitromisin (1x500mg yükleme, devamında 1x250mg iv)/+Levofloksasin (1x750mg iv)/+Vankomisin Vankomisin (4x15mg/kg veya 2x1gr iv)**
IV uyuşturucu kullanımI, nötropeni yok yetişkin	S.aureus	**Vankomisin (4x15mg/kg veya 2x1gr iv)**
Peteşiyal döküntü yetişkin	N.Meningitidis, Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF)	**Sefotaksim (4-6x2gr iv)/Seftriakson (2x2gr iv); RMSF var ise doksisiklin 2x100mg**
İntraabdominal kaynaklı şüphe nötropeni yok	Aerobik ve Anaerobik Gram (-) Basiller	**İmipemen (6x500mg'dan 3x1gr kadar iv)/ Meropenem (3x1gr iv)/ Doripenem (3x500mg iv)/Ertapenem (1x1gr)/Ampisilin-sulbaktam (4x3gr iv)/ Piperasilin-tazobaktam (4x4,5gr iv)**
Üriner kaynaklı şüphe (pyelonefrit) nötropeni yok	Aerobik Gram (-) Basiller, Enterokoklar	**Levofloksasin (1x750mg)/Moksifloksasin (1x400mg)/ Piperasilin-tazobaktam (4x4,5griv)/Seftriakson (1-2kez x1-2gr)/[Ampisilin (4-6 kez 1-2 gr iv) + gentamisin (3x1-1,5mg/kg)]**
İdrar kayanaklı şüphe (katater, kopmlike)	Enterobacterşaceae, Pseudomonas Aeruginosa, Enterkoklar, S.Aureus	**Piperasilin-tazobaktam (4x4,5gr iv)/ İmipemen (6x500mg'dan 3x1gr kadar iv)/ Meropenem (3x1gr iv)/ Doripenem (3x500mg iv)/ [Ampisilin (4-6 kez 1-2 gr iv) + gentamisin (3x1-1,5mg/kg)]**
Nötropenik çocuklar ve yetişkinler	Aerobik gram (-) Basiller, P.Aeruginosa, S.Aereus	**Seftazidim (yetişkin 3x2gr iv, pediatrik 3x50mg/kg iv)/Sefepim (yetişkin 3x2gr iv, pediatrik 3x50mg/kg iv)/ İmipemen (yetişkin 4x500 mg'dan 3x1gr' kadar, pediatrik: yaş > 3 ay: 4x15-25 mg/kg,1 -3 ay: 4x25 mg/kg 1 -4 hafta 3x25 mg/kg, <1 hafta: 2x25 mg/kg /meropenem (3x1gr,**
Anaerobik şüphe	Anaerobik Bakteri ve Ek Gram (-) Basil	**Metronidazol (15mg/kg yükleme, 3x7,5mg/kg)/Klindamisin (yetişkin 3x600-900mg;**
Vasküler alet yerleşen	Koagulaz (-) Stafilokok	**Vankomisin (4x15mg/kg her 6 saatte bir veya 12 saate bir1gr eklenir)**
Lejyonella şüphesi		**Azitromisin (1x500mg yükleme, devamında 1x250mg iv)/Eritromisin (4x800mg)**
Asplenik grup	S.Pneumoniae, N.Meningitidis, H.İnfluenzae,	**Seftriakson (1x1gr; menegit ise 2x2gr)**

/: veya, +: ve anlamında kullanılmıştır.

Sepsiste Kan Ürünleri Uygulaması:

Sepsiste doku hipoperfüzyonu geliştiyse, myokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama, siyanotik kalp hastalığı ya da laktik asidoz gibi klinik durumlar varsa ve erişkin hastalarda hemoglobin (Hgb) <7,0 gr/dL altında ise Hgb'yi 7,0-9,0 arası tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu önerilmektedir. Buradaki amaç, hastalara verilen eritrosit süspansiyonu ile oksijen sunumunu arttırmaktır. Ayrıca verilen erisrosit süspansiyonu oksijen tüketimini arttırmadığı varsayılır. $ScvO_2$ si düşük olup hematokrit seviyesi % 30 olan hastalarda, şokun ilk 6 saatinde resüsitasyon protokolüne göre eritrosit transfüzyon eşiği 7 gr/dL' dir [2,6,72,73].

Eritropoetin uygulaması sepsisli hastalarda nadiren kullanılan bir yöntem olup, eritrosit üretimini baskılayan renal yetmezlik gibi durumlarda verilmelidir. Ciddi sepsis durumundaki anemilerde kullanılması önerilmez. Planlanmış invazif prosedürler ya da kanama olmadan pıhtılaşma anormallikleri varsa laboratuvar düzeyinde pıhtılaşma testleri doğrulanmadan taze donmuş plazma verilmemelidir [3].

Ciddi sepsis tablosunda trombositleri 5000 altında ise, kanama olmasına bakılmaksızın trombosit süspansiyonu verilmelidir. Trombosit sayısı 5000-30000 arasındaysa, hastada kanama riski mevcut ise trombosit süspansiyonu verilmelidir. Cerrahi ya da invazif girişimler için ise trombosit sayısı 50.000'in üzerinde olmalıdır [3].

Sepsiste Mekanik Ventilasyon: Sepsisin sebep olduğu ARDS olan hastalarda, mekanik ventilasyon ihtiyacı doğduğunda hedef tidal volümün 6 ml/kg olması önerilmektedir. Tidal volümün kısıtlı tutulması mortaliteyi % 31-40 oranında düşürmektedir. Akciğer kollapsını önlemek için ekspiryum sonu pozitif hava yolu basıncı (PEEP) kullanılmasının oksijen ihtiyacını azaltacağı gösterilmiştir. PEEP'in 5'den yüksek verilmesinin nedeni akciğer kollapsını önlemektir. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişimini önlemek için ve aspirasyon riskini azaltmak için mekanik olarak ventile edilen hastaların yatak başının ortalama 30-45° yükseltilmesi gerekmektedir [6,74].

Mekanik ventilasyona bağlı sepsisli hastalarda, sedasyon amacı ile zaman aralıklı bolus sedasyonu veya devamlı infüzyon şeklinde sedasyonu önerilmektedir [3]. Nöromüsküler blokajın risklerinden dolayı septik hastalarda mümkünse nöromüsküler bloke edici ajanlardan kaçınılması tavsiye edilmektedir. Eğer nöromüsküler ajana devam edilecekse ya intermitant bolus ya da blokajın derinliğini monitörize ederek

sürekli infüzyonu önerilmektedir [3].

Kan Şekeri ve Asidoz Kontrolü: Ciddi sepsis ve hiperglisemisi olan hastalarda klinik kontrol sağlandıktan sonra, glikoz seviyelerinin düşürülmesi amacıyla iv insülin tedavisi verilmelidir. Glukoz seviyesi için asıl hedef, normal aralık olan 80-110 mg/dl olsada; insülin doz uygulamaları için geçerli protokollerin kullanımında hedef glikoz seviyesi <180 mg/dL düzeyinde olmalıdır. Glukoz kontrolü, iv insülin alan tüm hastalarda insülin infüzyon oranları ve glukoz değerleri düzenlenene kadar her 1-2 saatte monitörize edilmeli, uygun değer yakalandıktan sonra takip 4 saatte bire çıkartılmalıdır. Hiperglisemini kontrolü hastaların morbidite, mortalite ve hastane yatış süresinde kısalma sağladığı bildirilmiştir [3,75].

Profilaksi: Derin ven trombozu profilaksisi alması gereken sepsisli hastalarda, kontrendikasyonu yoksa (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda intraserebral hemoraji gibi) günlük düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) veya günlük 2 ya da 3 kez uygulanan düşük doz fraksiyone olmayan heparin (UFH) alması önerilmektedir. Heparin kullanımı için hastalarda kontrendikasyon varsa, kademeli kompresyon çorapları ya da intermitant kompresyon cihazları gibi mekanik önlemler önerilmektedir. Ciddi sepsisli hastalarda mevcut ülserler ve gelişen stres ülserlerinin kanamaya yol açmasını engellemek amacıyla H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullanılması önerilmektedir. Ayrıca üst GİS kanamasını önlemesi, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişiminde azalmış mide pH'ının potansiyel etkilerine karşı korunmada sağlar [3].

Aktive Protein C Tedavisi: Etki mekanizması netleşmemiş olan bu tedavinin, anti-inflamatuvar ve antikoagülan etkileri vardır. Mortalitesi yüksek olan sepsis hastalarında düşen Aktive protein C'nin yükseltilmesi önerilmektedir. Hastalarda hedefe yönelik tedavisi tamamlanmış, antibiyotik tedavisi başlanmış ve sepsis kaynağının kontrolüne yönelik girişimler yapıldıktan sonra 25 μcg/kg/saat olacak şekilde 4 gün verilir. Kanama riski yüksek olan hastalarda önerilmemektedir [2,6,36].

Sepsiste birçoko yeni tedavi üzerinde durulmaktadır. Bunlardan bazıları [42,76]:

Antiendotoksin Tedavi:

1. Poliklonal antikorlar (J5)
2. Monoklonal antikorlar (E5, HA-1A)

A. Antisitokin Tedaviler:

1. Anti-TNF antikorlar
2. IL-1 reseptör antagonistleri (IL1ra)

B. Nötrofillere Yönelik Tedavi Yaklaşımları:

1. Monoklonal lökosit adezyon kompleks (CD11/18) antikorları
2. G-CSF

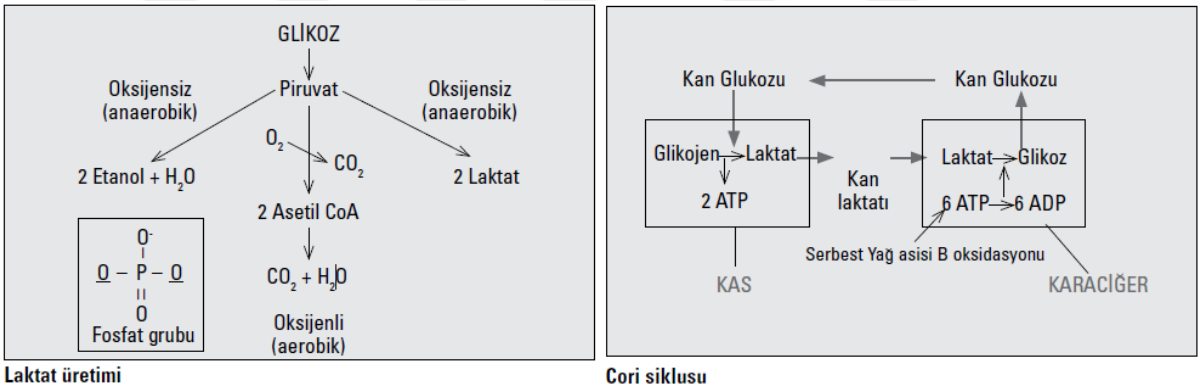
C. NO sentez inhibitörleri

Sepsisin klinik seyrini belirleyen en önemli faktör immünolojik konak yanıtıdır. Sepsisteki sistemik inflamatuar yanıt sınırlanırsa, tablo progresyon göstererek ağır sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sepsiste sistemik bir inflamasyonun gelişmesinin ardından hastada anti-inflamatuar sitokinler salınır, sitokin inhibitörleri artar ve hücresel düzeyde yanıtsızlık meydana gelir. Hücreler bakteri antijenlerine karşı inflamatuar mediatörler salgılayamaz ve bu dönemde hastanın immün fonksiyonlarının geri dönmesi sağlanmaya çalışılır [77,78]. Yapılan çalışmalarda; İntravenöz İmmunglobulin (IVIG) uygulanan hastaların toksin inaktivasyonunu sağlanması, lökositleri aktivasyonu, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırılması, sitokin etkilerinin engellenmesi ve kompleman sistemini düzenlenmesi amaçlanır [79,80]. IVIG içinde bulunan antikorlar serumun bakterisidal aktivitesini arttırabilirler, lökositleri uyarabilir ve bakteriyel endotoksin ve ekzotoksinleri nötralize edebilirler. IgG, özellikle de IgM, kompleman aktivasyonunun sitotoksik etkilerini çoğaltırlar [81].

Sepsis tedavisinde henüz birçok yöntem çalışma aşamasındadır. İnflamatuar süreci düzenlemeyi hedefleyen bir takım çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla; Anti-TNF-a antikorları; anti-TNF monoklonal antikorları, TNF- a'nın vücutta bulunan doğal inhibitörü olan çözünebilir TNF-a reseptörleri (sTNF- a), anti-IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1ra), NO antagonistleri, siklooksijenaz inhibitörleri, tromboksan antagonistleri gibi farmakolojik yöntemler üzerinde çalışılmaktadır [82,83].

2.2. Laktat

Laktat; anaerobik solunumun sonucu meydana gelen bir yan ürün; karaciğer ve böbrek aracılığıyla metabolize edilir [16]. Anaerobik ortamda glikoz'un pirüvata yıkımından sonra meydana gelir Periferik dokularda glukoz yıkımı esnasında son ürün piruvattır. Piruvat laktata yıkılarak dolaşıma verilir. Eritrositler ve renal medulla hücrelerde mitokondriler olmadığı için piruvat okside edilemez ve laktata dönüşür. Kas ve diğer dokularda da açlık durumunda piruvatı Asetil CoA'ya dönüştüren piruvat dehidrogenaz aktivitesi azaldığı için piruvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır. Dolaşıma katılanlaktat, kas, karaciğer ve böbreğe gelir. Krebs döngüsü ve Cori siklusu aracılığıyla glukoza dönüştürülür (Şekil 3). Günlük laktat üretimi yetişkin bir birey için ortalama 1400mmol'dür [16]. Günlük oluşan laktat'ın % 60-80'ni karaciğerden, % 20-40'ı böbrekten elimine edilir. Karaciğerin laktat'ı elimine etme hızı 100mmol/saattir. Normal şartlar altındahipoksi gelişen dokuda, glukoza çevrilerek enerji üretiminde kullanılır [16,17].



Şekil 3. Laktat döngüsü [16]

2.2.1. Laktik Asidoz ve Tedavisi

Laktat birikimine bağlı olarak laktik asidoz meydana gelir. Lakitk asidoz Tip A ve Tip B olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Tip A laktik asidoz doku perfüzyon bozukluklarında meydana gelirken, Tip B laktik asidoz ilac, kimyasal, toksik bileşenler ve genetik bozukluklarda meydana gelir [84] (Tablo 7).

Tablo 7. Laktik Asidoz Tipleri [16]

Tip Tip A Laktik Asidoz- Hipoksi (+)
Hipoperfüzyon (Örnek: sol ventrikül yetmezliği-toksite/myokard depresyonu)
Hipovolemi (Örnek: hemoraji)
Hipoksi (Örnek: boğulma, solunum yetmezliği, septik şok, akut anemi, CO zehirlenmesi)
Tip TipB Laktik Asidoz- Hipoksi (-)
Metformin toksitesi (karaciğer/böbrek fonksiyon bozukluğu ya da konjestif kalp yetmezliği olanlarda)
Maligniteler
İlaçlar +
Metabolik hastalıklar (Örnek: organik asidemiler, glikojen depo hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, pirüvat dehidrogenaz- karboksilaz eksikliği, sitokrom oksidaz eksikliği) **Tiamin eksikliği**
Jejuno-ileal by-pass D-Laktik asidoz)

Kussmaul solunumu, değişik derecelerde şuur bulanıklığı veya kaybı, kusma, nonspesifik karın ağrısı vardır [85]. Asidoz'un en önemli etkisi miyokard depresyonu olup, pH 7,2'nin altına düştüğüne meydana gelebilir [84]. Yapılan bir hayvan deneyinde pH 7,1'in altına düştüğünde laktik asidin sol ventrikul uzerine direkt negatif inotrop etkisi olduğu gösterilmiştir [84].

Sepsis ve septik şok; laktik asidoz nedenleri arasında yer alır. Sepsis/septik şok ile birlikte organ disfonksiyonu veya hipoperfuzyona bağlı anormallikler gelişir [86]. Gelişen akut akciğer hasarı, ARDS ve mevcut sepsis kaynağının akciğer olduğu durumlarda gelişen hipoksi sebebiyle doku oksijenlenmesi bozulabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ve insitu trombozlara bağlı pulmoner vasküler rezistansta artış görülür. Hayvan çalışmalarında splanknik venöz göllenmede artışa bağlı venöz dönüşte azalma olduğu gösterilmiştir. Artmış kapiller permeabilite sonucunda sıvının damar dışına çıktığı, katekolaminlerin de etkisiyle dolaşan sıvı hacminin azaldığı, doku perfüzyonunun bozulduğu, anaerobiosis ve laktat birikimine neden olduğu gösterilmiştir [5,6,86].

Perfüzyon kötüleşmesi ve/veya sepsis kliniğinin devam etmesi sonucu dokularda laktik asit üretimi artacağından metabolik asidoz kötüleşecektir. Laktik asit düzeyinin yükselmesinin üretim artışı dışında diğer bir nedeni de bozulmuş karaciğer kan laktat klerensi sebebi ile kandan temizlenememesidir [5].

Sepsisli hastalarda laktik düzeyi önemli prognostik veriler sağlar, ancak tek başına sepsisi göstermede yeterli değildir [87,88]. Laktik asidozun varlığında, hastaların prognozu oldukça kötüdür. Asidozun derecesi hastalığın ciddiyetiyle orantılıdır. Normalde kan laktat düzeyi 1- 2,5 mmol/l iken ciddi sepsiste doku hipoksisinin derecesiyle ilişkili olarak sepsis tablosunda 3-5 kat artar [58]. Serum laktat düzeyi, 5mmol/L olanlarda mortalite % 75 düzeyinde, laktat duzeyi 10 mmol/L ulaştığında ise yaşam oranı çok düşüktür [16]. Laktik asidozlu 126 hastada yapılan bir çalışmada, sağ kalım süresi ortancası 38,5 saat olarak saptanmış, aynı çalışmada hastaların 30 günlük yaşam suresi % 17 olarak bildirilmiştir [89].

Laktik asidoz tedavisinde amaç, altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ve doku perfüzyonunun düzeltilmesidir [86]. Altta yatan nedeni ortadan kaldırıncaya kadar, hastalara destek tedavisi verilerek laktik asidozun olumsuz etkilerinden kaçınılmaya çalışılır. Bu amaçla hastalar sodyum bikarbonat infuzyonu, renal replasman tedavisi (Bikarbonatlı hemofiltrasyon, periton diyalizi ve surekli veno-venoz hemofiltrasyon) ve alternatif diğer tamponlar (Karbicarb, Dikloroasetat ve Trometamin) kullanılır [84]. Laktik asidoza bağlı şokta, uygulanan sodyum bikarbonat tedavisinin sistemik tansiyon ve kardiyak debiye etkisi olduğu gösterilememiştir [18]. Sodyum bikarbonat; pH 7,0 ve altında olan ağırlaktik asidozda, yavaş infuzyon şeklinde verilmelidir [90]. Thomas ve ark. [91] yaptığı çalışmada, bikarbonat ve laktatlı replasman sıvılarının kullanılarak yapılan sürekli veno-venoz hemofiltrasyonda gruplar arasında mortalite açısından farklılık saptanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 03.01.2014 tarih ve 27 sayılı onayalındıktan sonra, "Helsinki Deklarasyonu" son versiyonu ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun bir şekilde prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya 31.10.2014 – 16.02.2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi yetişkin acil servisinde sepsis bulgu ve belirtileriyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 107 hasta ile gerçekleştirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, şikayet, yakınma süresi, vital ve fizik muayene bulguları, SIRS kriterleri [ateş (>38°C, <36°C), nabız (>90 atım/dk), solunum hızı (>20/dk veya $PaCO_2$<32mmHg), beyaz küre (>12000/mm^3,<4000/mm^3, ve/veya periferik yaymada > % 10 immatürband)], genel değişiklikleri (hipertermi, hipotermi, taşikardi, takipne, bilinç değişikliği, önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi, diaybet yokluğunda hiperglisemi), inflamatuvar değişiklikleri (löksitoz, lökopeni,), hemodinamik değişiklikler (Sistolik kan basıncı<90mmHg, ortalama kan basıncı <70mmHg, sistolik kan basıncında 40mmHg'dan fazla artış, normal düzeyde kan basıncı sağlamak için vazoaktif ilaç ihtiyacı), organ disfonksiyon değişiklikleri (Siyonotik kalp hastalığı yokluğunda arteryelhipoksemi, $PaCO_2$>65 TORR veya temel $PaCO_2$'nin>20 mmHg, akut oligüri, kreatin düzeyinde 0,5 mg/dl 'den fazla artış, pıhtılaşma bozukluğu, ileus, trombositopeni, hiperbilirubinemi), doku perfüzyon değişiklikleri (laktat düzeyi, azalmış kapiller dolum veya benekleme, açıklanamayan metabolikasidoz), diğer değişiklikler (AST ve ALT seviyelerinde 1-3 kat artış, bronkospazm, akut akciğer hasarı, ARDS, GİS kanama), enfeksiyon odağı, tedavi durumları ve mortalite oranları değerlendirildi. Hastalar klinik ve labaratuvar parametrelerine göresepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak sınıflandırıldı (Tablo 2).

Serum laktat seviyesi ölçümü ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesinde Ç.Ü.T.F. acil biyokimya laboratuvarı kullanıldı. Laktat düzeyi; cilt dezenfeksiyonu sonrası, EDTA'lıhemogram tüpüne alınan 2 cc kan örneğinden çalışıldı. Alınan kan örneği 5000 devir/dk hızda 5 dakika santifürüj edildikten sonra elde edilen plazma örneği UnicelDxC 800 (SynchronClinicalSystem; Californai /Amerika) isimli cihaz ile fotometrik yöntem ile 16 dakika'da çalışıldı. Kontrol amaçlı Liquid AssayedMultiqual 1

ve 2 kullanıldı. Laktat kiti olarak Lact 2x50 (Menşei: USA) kullanıldı. Normal seviye aralığı 0,5-2,2 mmol/L olarak kabul edildi.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi acil biyokimya laboratuvarında çalışılan diğer biyokimyasal parametreler ve normal değer aralığı Tablo 8'de görüldüğü gibi idi.

Tablo 8. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Diğer Biyokimyasal Parametreler ve Normal Değer Aralığı

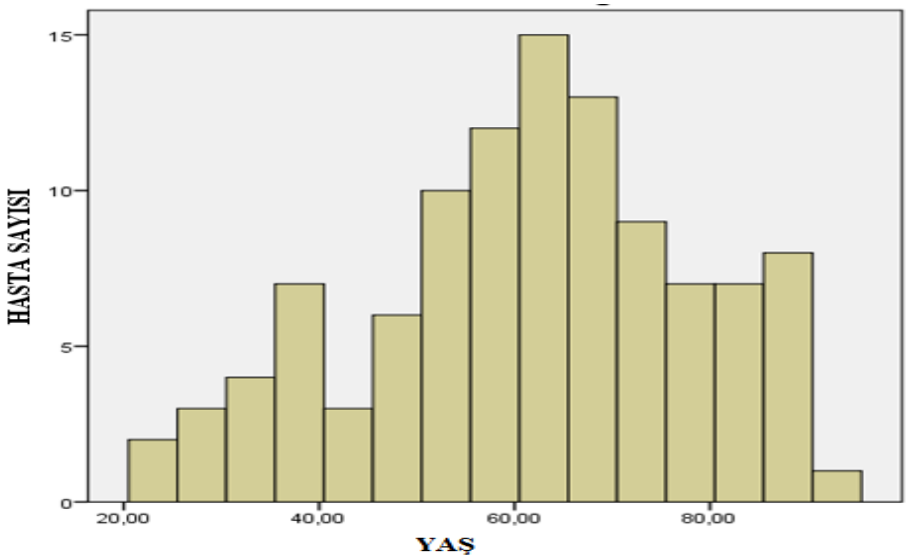
Parametre	Birim	Normal Değer Aralığı
Glukoz	mg/dl	70-105
Total Bilirubin	mg/dl	0,4-2
AST	U/L	15-41
ALT	U/L	14-54
Kreatinin	mg/dl	0,4-1
WBC	$10^3/\mu L$	4,07-11,23
HGB	g/dL	11,67-15,47
PLT	$10^3/\mu L$	158,7-387,7
INR		0,85-1,2
APTT	sn	22-34,6
pH		0-1000
$cHCO_3$	mmol/L	21-29
PO_2	mmHg	80-100
PCO_2	mmHg	35-45

Onam formu imzalamayı ret eden ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Laktat yüksekliğine yol açan karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar, kas egzersizi, hiperventilasyon, glukagon, glikojen depo hastalıkları, şiddetli anemi, insülin infüzyonu, Reye sendromu, dokuların oksijen alımını azaltan durumlar, akut hemoraji, şiddetli akut konjestif kalp yetmezliği, dolaşım kollapsına neden olan hastalıklar, siyanotik kalp hastalıkları, akut hipoksiye neden olan durumlar, üremi, siroz, hamileliğin son trimestri, şiddetli damar hastalıkları, lösemiler, anemiler, kronik alkolizm, subakutbakteryelendokardit, poliomyelit ve komplikasyonlu diyabet hastaları çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sepsis öncesi herhangi bir nedene bağlı olarak aritmisi, bilinç değişikliği, pıhtılaşma bozukluğu, ileusu, hiperbilirubinemisi, trombositopenisi, metabolikasidozu, daha önce mevcut olan başka nedene bağlı AST ve ALT değeri 1-3 kattan fazla artan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler SPSS Windows 18 versiyonunda analiz edildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde tüm niceliksel verilerin gösterilmesinde ortanca ve dağılımı göstermek amacıyla interquartile range (İQR) kullanıldı. Niteliksel verilerin gösteriminde olgu sayısı (n) ve frekans (%) ile gösterim yapıldı. Niteliksel verilerin, niceliksel veriler ile olan ilişkisini göstermek amacıyla, non-parametrik verilerdeMann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ve niceliksel verilerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza almış olduğumuz 107 sepsis vakasının 65'i (% 60,7) erkek 42'si (39,3) kadın olup yaş ortancası 60 (IQR:21) yıldı. Hastaların yaş aralığı 23-93 yaş arasındaydı (Şekil 4).



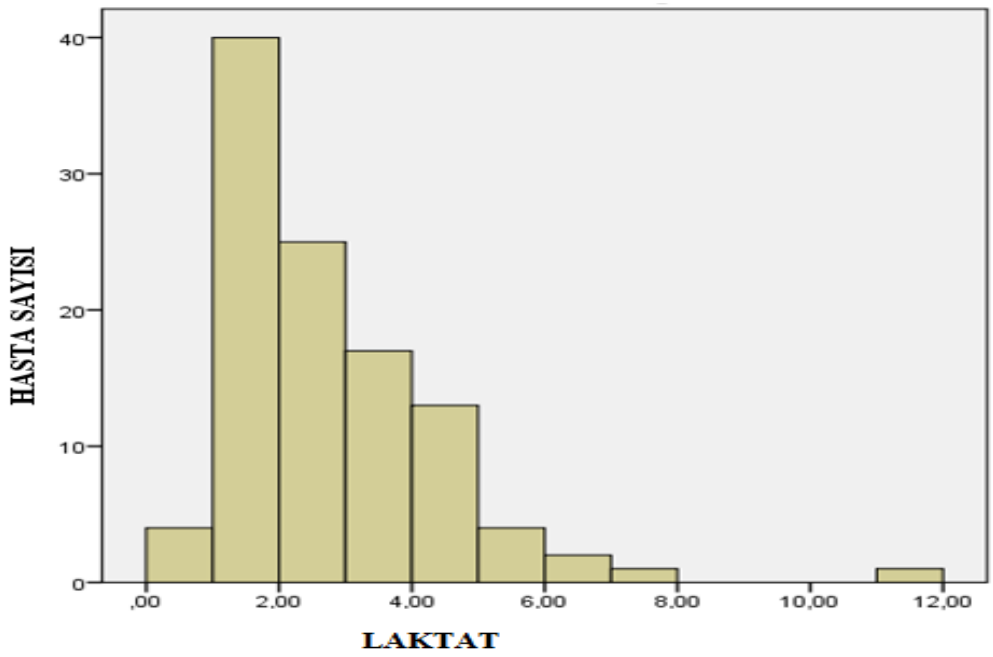
Şekil 4. Hastaların yaş dağılımları

Çalışmamızdaki hastaların AS'ye başvuru şikayetleri incelendiğinde; en sık ateş (n:42; % 39,3) ve nefes darlığı (n:29; % 27,1) ile en az ishal (n:3; % 2,8) ile başvurmuş olup şikayet dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların Acil Servise Başvuru Nedenleri

	n	%
Ateş	42	39,3
Nefes darlığı	29	27,1
Balgam ve öksürük	15	14,0
Karın ağrısı	12	11,2
İdrarda yanma	12	11,2
Şuur bozukluğu	11	10,3
Bulantı kusma	9	8,4
Genel durum bozukluğu	7	6,5
Yara/kızarıklık	4	3,7
Halsizlik	4	3,7
İshal	3	2,8
Diğer	16	15,0

Çalışmamızda laktat ortanca değeri 2,4 mmol/L (IQR:1,9) olarak saptandı. En düşük laktat değeri 0,5 mmol/L, en yüksek laktat değeri 11,6 mmol/L olarak ölçüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların laktat düzeyleri

Hastaların 95'inde (% 88,8) eşlik eden kronik bir hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar kanser hastalığı varlığı (n:33; % 30,8) ve HT (n:30; % 28), en az eşlik eden hastalık serebrovasküler hastalık (n:5; % 4,7) olup eşlik eden hastalıklar tablo 10'da özetlenmiştir. Hastaların 60'ının (% 56,1) sürekli ilaç kullandığı, 42'sinin (% 39,3) geçirilmiş operasyonu olduğu, 2'sinin de (% 1,9) gebe olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Özgeçmiş Özellikleri

	Var n (%)	Yok n (%)
Eşlik eden hastalık	95 (88,8)	12 (11,2)
Malignite	33 (30,8)	74 (69,2)
HT	30 (28,0)	77 (72,0)
DM	23 (21,5)	84 (78,5)
AF/KY/KAH	17 (15,9)	90 (84,1)
KBY	15 (14,0)	92 (86,0)
KOAH	12 (11,2)	95 (88,8)
SVH	5 (4,7)	102 (95,3)
Diğer	40 (37,4)	67 (62,6)
Kullanıdığı ilaç	60 (56,1)	25 (23,4)
Geçirilmiş operasyon	42 (39,3)	63 (58,9)
Gebelik	2 (1,9)	105 (98,7)

Eşlik eden hastalığı olanların laktat ortanca değeri 2,4 mmol/L (IQR:2,0), olmayan hastaların laktat ortanca değeri 2,0 mmol/L (IRQ:1,2); ilaç kullanan hastaların laktat ortanca değeri 2,4 mmol/L (IQR:1,9), ilaç kullanmayan hastaların laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,4); geçirilmiş operasyon öyküsü olanların laktat ortanca değeri 2,5 mmol/L (IQR:1,7) geçirilmiş operasyon öyküsü olmayanların laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,9) olarak saptandı. Laktat düzeyinin eşlik eden hastalık varlığı, kullanılan ilaç, geçirilmiş operasyon ve gebelik ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05) (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların Tıbbi Öykülerinin Laktat Düzeyi ile İlişkisi

	n (var/yok)	Var Ortanca (IQR)	Yok Ortanca (IQR)	p*
Eşlik eden hastalık	95/12	2,4 (2,0)	2,0 (1,2)	0,399
Kullandığı ilaç	60/25	2,4 (1,9)	2,3 (1,4)	0,739
Geçirilmiş operasyon	42/63	2,5 (1,7)	2,3 (1,9)	0,958
Gebelik	2/105	1,6	2,4 (1,9)	0,286

*Mann Whitney U testi

Hastaların var olan anormal fizik muayene bulguları gözönüne alındığında; en sık ateş (n:84; % 78,5) ve kardiak sistem bulguları (en sık taşikardi) (n:77; % 71,9), en az tonsillerde hiperemi ve hipertrofi (n:4; % 8,7) mevcut olup fizik muayene bulguları Tablo12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların Fizik Muayane Bulguları

	Var n (%)	Yok n (%)
Ateş	84 (78,5)	23 (21,5)
Bilinç bozukluğu	24 (22,4)	83 (77,6)
Dehidratasyon/kaşeksi	7 (6,5)	100 (93,5)
Genel durum bozukluğu	10 (9,3)	97 (90,7)
Ödem	14 (13,1)	93 (86,9)
Enfekte yara	10 (9,3)	97 (90,7)
Baş boyun bölgesi	4 (3,7)	103 (96,3)
Solunum sistemi	62 (57,9)	45 (42,1)
Kardiyak sistem	77 (71,9)	30 (28,0)
Batın	46 (43,0)	61 (57,0)

Hastaların ateş ortanca değeri 38,3^{o}C (IQR:1,8), solunum sayısı 24 soluk /dk (IQR:6), nabız ortanca değeri 112 atım/dk (IQR:22), WBC ortanca değeri 14800 /mm^{3} (IQR:9600) ve glaskow koma skalası (GKS) ortanca değeri 15 (IQR:0) saptandı. Vücut ısısı ile laktat arasında negatif yönlü ilişki saptandı ($p<0,05$). Laktat ile; solunum sayısı, nabız hızı, beyaz küre sayısı ve GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Laktat Düzeyinin Ateş, Solunum Hızı, Nabız, Beyaz Küre ve GKS ile İlişkisi

		Laktat Düzeyi
Ateş	r	-0,252**
	p*	0,009
Solunum sayısı	r	0,045
	p*	0,642
Nabız	r	0,072
	p*	0,461
WBC	r	0,186
	p*	0,055
GKS	r	-0,117
	p*	0,229

*Pearson Korelasyon testi

Hastalar SIRS kriterlerine göre incelendiğinde; 16 (%14,9) hastada 2 SIRS kriterinin pozitif olduğu, 52 (% 48,6) hastada 3 SIRS kriterinin pozitif olduğu ve 39 (% 36,4) hastada 4 SIRS kriterinin pozitif olduğu saptandı. SIRS'ta 2 kriterin pozitif olduğu hastalarda laktat ortanca değeri 2,1 mmol/L (IQR:1,6), 3 kriterin pozitifliğinde laktat ortanca değeri 2,6 mmol/L (IQR:1,9) ve 4 kriterin pozitifliğinde laktat ortanca değeri 2,1 mmol/L (IQR:2,0) olarak saptandı. Laktat düzeyinin SIRS'taki pozitiflik sayısı ile arasında istatistiksel olarak anlamı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

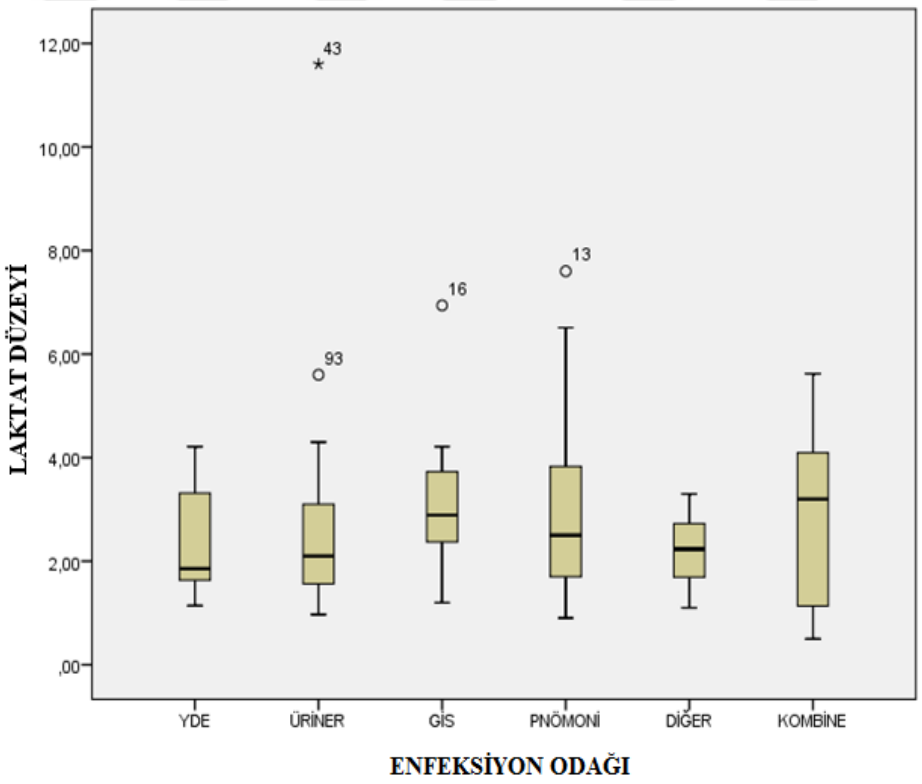
Tablo 14. Laktat Düzeyinin Pozitif SIRS Kriter Sayısı İle İlişkisi

SIRS kriter sayısı	n	Laktat Ortanca (IQR)	p*
2 pozitif	16	2,1 (1,6)	0,458
3 pozitif	52	2,6 (1,9)	
4 pozitif	39	2,1 (2,0)	

*Kruskal Wallis testi

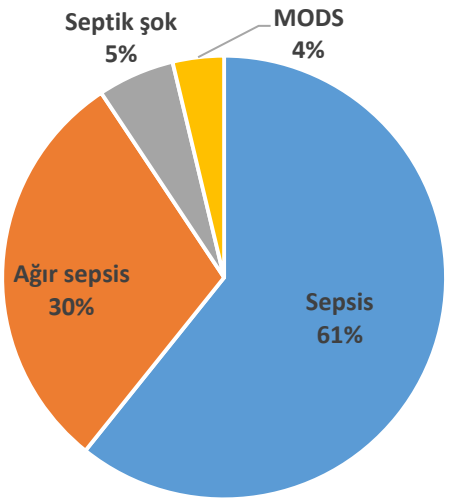
Çalışmamızdaki hastaların enfeksiyon odakları incelendiğinde; 47'si (% 43,9) solunum sistemine, 29' u (% 27,1) üriner sisteme, 8'i (%7,5) GİS'e, 8'inde (% 7,5) yumuşak dokuya, 8'i (% 7,5) diğer sistemlere (katater enfeksiyonu, ensefalit) ve 7'si (% 6,5) kombine sitemde (idrar yolu enfeksiyonu+pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu+ampiyem, idrar yolu enfeksiyonu+yumuşak doku enfeksiyonu) gelişen enfeksiyona bağlı olarak sepsis geliştiği saptandı.

Çalışmamızdaki hastalarda, solunum sistemi enfeksiyonu olan hastaların laktat ortanca değeri 2,5 mmol/L (IQR:2,3), üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların laktat ortanca değeri 2,1 mmol/L (IQR:1,6), yumuşak doku enfeksiyonu olan hastaların laktat ortanca değeri 1,9 mmol/L (IQR:1,7), GİS enfeksiyonu olan hastaların laktat ortanca değeri 2,9 mmol/L (IQR:1,6), diğer enfeksiyonu olan (katater enfeksiyonu, ensefalit) hastaların laktat ortanca değeri 2,2 mmol/L (IQR:1,3) ve kombine enfeksiyonu olan hastaların laktat ortanca değeri 3,2 mmol/L (IQR:3,7) olarak saptandı. Laktat düzeyi ile enfeksiyon odağı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Şekil 6).



Şekil 6. Enfeksiyon odağı ve laktat düzeyi arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi

Sepsis sınıflamasına göre; hastaların 65'i (% 60,7) sepsis, 32'si (% 29,9) ağır sepsis, 6'sı (% 5,6) septik şok, 4'ü (% 3,7) MODS olarak değerlendirildi (Şekil 7).



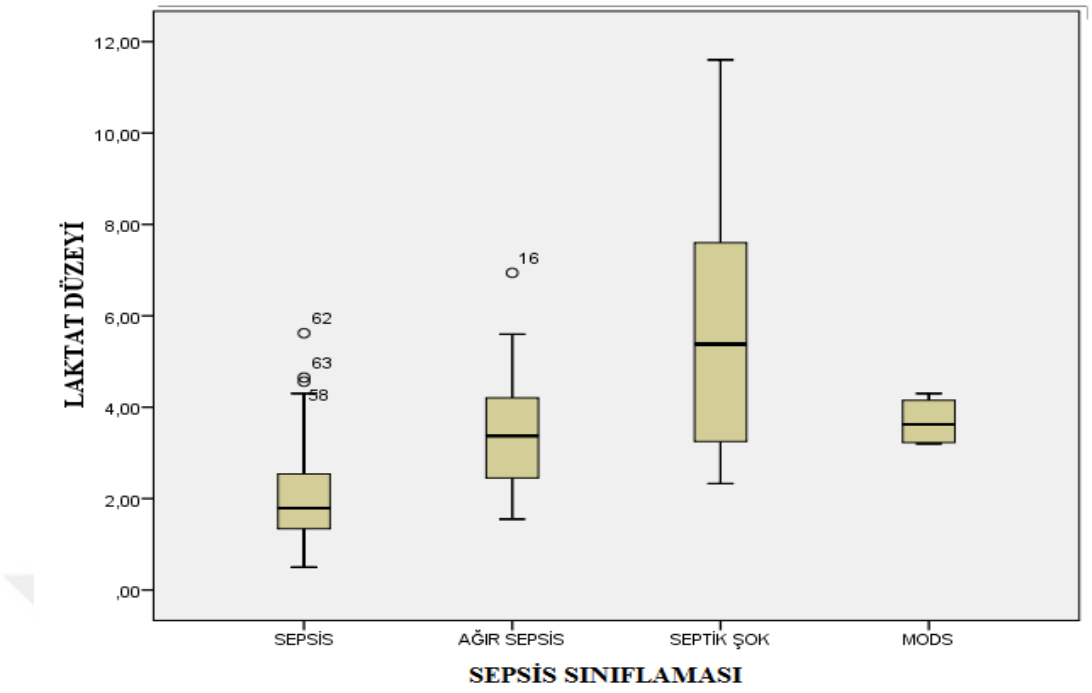
Şekil 7. Sepsis sınıflaması

Çalışmamızdaki sepsisli hastaların laktat ortanca değeri 1,8 mmol/L (IQR:1,2), ağır sepsisli hastaların laktat ortanca değeri 3,4 mmol/L (IQR:1,8), septik şok laktat ortanca değeri 5,8 mmol/L (IQR:1,7), MODS laktat ortanca değeri 3,6 mmol/L (IQR:1,0) saptandı. Sepsisten, septik şoka klinik ağırlaştıkça laktat düzeyinde artış olduğu, MODS'ta ise laktat düzeyinin sepsis ve ağır sepsisten yüksek, septik şoktan düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 15, Şekil 8).

Tablo 15. Sepsis Şiddeti ve Laktat Arasındaki İlişki

	n	Laktat mmol/L Ortanca (IQR)	p*
Sepsis	65	1,8 (1,2)	<0,001
Ağır sepsis	32	3,4 (1,8)	
Septik şok	6	5,8 (1,7)	
MODS	4	3,6 (1,0)	

*Kruskal Wallis testi



Şekil 8. Sepsis sınıflaması ve laktat düzeyini arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi

Hastaların genel değişiklikleri incelendiğinde; 79 (% 73,8) hastada hipertermi, 5 (% 4,7) hastada hipotermi, 103'ünde (% 96,3) nabız değişikliği, 17'sinde (% 15,9) takipne, 19'unda (% 17,8) bilinç değişikliği, 14'ünde (% 13,1) ödem ve pozitif sıvı dengesi değişikliği, 25'inde (% 23,4) diyabet yokluğunda hiperglisemi saptandı. Hastalardaki hemodinamik değişiklikler incelendiğinde; 19 (% 17,8) hastada SKB de düşüklük, 19 (% 17,8) hastada OAB'ta düşüklük, 12 (% 11,2) hastada arteryel hipoksemi, 1 (% 0,9) hastada $PaCO_2$'nin 20 mmHg üzerinde olması durumu saptandı. Hastalardaki organ fonksiyon değişiklikleri incelendiğinde; hastaların 20'sinde (% 18,7) kreatin düzeyinde değişiklik, 16'sında (% 15,0) trombostepeni, 6'sında (% 5,6) hiperbilirubinemi, 5'inde (% 4,7) akut oligüri, 5'inde (% 4,7) pıhtılaşma bozukluğu saptandı. Hastaların doku perfüzyon değişiklikleri incelendiğinde; 9 (% 8,4) hastada azalmış kapiller dolum veya beneklenme, 6 (% 5,6) hastada açıklanamayan metabolik asidoz, 11'inde (% 10,3) AST/ALT artışı ve 14'ünde (% 11,3) bronkospazm/akut akciğer hasarı/ ARDS saptandı. Hastaların inflamatuvar değişiklikleri incelendiğinde; 61 (% 57,0) hastada lökositoz ve 8 (% 7,5) hastada lökopeni saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Sepsise Bağlı Hastalarda Gelişen Genel, Hemodinamik, Organ Fonksiyon, Doku Perfüzyon ve İnflamatuvar Değişiklikler

		Var n (%)	Yok n (%)
Genel değişiklikler	Hipertermi	79 (73,8)	28 (26,2)
	Hipotermi	5 (4,7)	102 (95,3)
	Nabız	103 (96,3)	4 (3,7)
	Takipne	17 (15,9)	90 (84,1)
	Bilinç değişikliği	19 (17,8)	88 (82,2)
	Ödem veya pozitif sıvı dengesi	14 (13,1)	93 (86,9)
	Diyabet yokluğunda hiperglisemi	25 (23,4)	82 (76,6)
Hemodinamik değişiklikler	SKB düşüklük	19 (17,8)	88 (82,2)
	MAP'ta düşüklük	19 (17,8)	88 (82,2)
	Arteryel hipoksemi	12 (11,2)	95 (88,8)
	$PaCO_2$'nin >20mmHg	1 (0,9)	106 (99,1)
Organ fonksiyon değişiklikleri	Akut oligüri	5 (4,7)	102 (95,3)
	Kreatin düzeyinde	20 (18,7)	87 (81,3)
	Pıhtılaşma bozukluğu	5 (4,7)	102 (95,3)
	Trombostepeni	16 (15,0)	91 (85,0)
	Hiperbilirubunemi	6 (5,6)	101 (94,4)
Doku perfüzyon değişiklikleri	Azalmış kapiller dolum veya benekleme	9 (8,4)	98 (91,6)
	Açıklanamayan metabolik asidoz	6 (5,6)	101 (94,4)
	AST/ALT artışı	11 (10,3)	96 (89,7)
	Bronkospazm/akut akciğer hasarı/ ARDS	14 (13,1)	93 (86,9)
İnflamatuvar değişiklik	Lökoszitoz	61 (57,0)	46 (43)
	Lökopeni	8 (7,5)	99 (92,5)

Akut oligüri olan hastalarda laktat ortanca değeri 3,3 mmol/L (IQR:1,8) olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,8); kreatin düzeyinde yükselme olan hastalarda laktat ortanca değeri 2,5 mmol/L (IQR:1,6), olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,9); pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda laktat ortanca değeri 3,7 mmol/L (IQR:2,8), olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,8); trombositopeni olan hastalarda laktat ortanca değeri 3,4 mmol/L (IQR:2,7), olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,7); hiperbilirubinemi olan hastalarda laktat ortanca değeri 2,5 mmol/L (IQR:1,8), olmayan

hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,9); azalmış kapiller dolum veya beneklenme olan hastalarda laktat ortanca değeri 4 mmol/L (IQR:1,7), olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,2 mmol/L (IQR:1,7); açıklanamayan metabolik asidoz olan hastalarda laktat ortanca değeri 3,8 mmol/L (IQR:2,5) olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,8); AST/ALT artışı olan hastalarda laktat ortanca değeri 3,2 mmol/L (IQR:3,5), olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,8); brokospazm/akut akciğer hasarı/ ARDS olan hastalarda laktat ortanca değeri 4 mmol/L (IQR:3,1), olmayan hastalarda laktat ortanca değeri 2,3 mmol/L (IQR:1,7) olarak saptandı. SKB/OAB'ı düşük olan hastaların laktat ortanca değeri 4 mmol/L (IQR:1,4), normal olan hastaların laktat ortanca değeri 2 mmol/L (IQR:1,5) olarak saptandı. Laktat düzeyi ile; akut oligüri, kreatin düzeyinde bozulma, trombositopeni, hiperbilirubinemi, AST/ALT artışı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmayıp ($p>0,05$); pıhtılaşma bozukluğu, azalmış kapiller dolum, açıklanmayan metabolik asidoz, bronkospazm/akut akciğer hasarı/ARDS'li ve SKB/OAB'ı düşük olan hastalarda laktat düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Metabolik ve Hemodinamik Durum ve Laktat Arasındaki İlişki

	n (var/yok)	Var Ortanca (IQR)	Yok Ortanca (IQR)	p*
Akut oligüri	5/102	3,3 (1,8)	2,3 (1,8)	0,232
Kreatin düzeyinde artış	20/87	2,5 (1,6)	2,3 (1,9)	0,746
Phtılaşma bozukluğu	5/102	3,7 (2,8)	2,3 (1,8)	0,031
Trombostepeni	16/91	3,4 (2,7)	2,3 (1,7)	0,339
Hiperbilirubunemi	6/101	2,5 (1,8)	2,3 (1,9)	0,626
Azalmış kapiller dolum veya benekleme	9/98	4 (1,7)	2,2 (1,7)	0,001
Açıklanamayan metabolik asidoz	6/101	3,8 (2,5)	2,3 (1,8)	0,022
AST/ALT artışı	11/96	3,2 (3,5)	2,3 (1,8)	0,124
Bronkospazm/Akut akciğer hasarı/ARDS	14/93	4,0 (3,14)	2,3 (1,7)	0,007
SKB düşüklük	19/88	4 (1,4)	2 (1,5)	<0,001
MAP'ta düşüklük	19/88	4 (1,4)	2 (1,5)	<0,001

*Mann Whitney U testi

Hastalarda kültür üremesi incelendiğinde; 45 (% 42,1) hastadan kültür gönderilemediği, 36 (% 33,6) hastada kültür üremesi olduğu ve 26 (% 24,3) hastada kültürde patojen mikroorganizma üremesi olmadığı saptandı. Kültürde üreme olan hastaların laktat ortanca değeri 2,9 mmol/L (IQR:2,0), üreme olmayan hastaların laktat

ortanca değeri 2,1 mmol/L olarak belirlendi. Kültürde üreme olması ile laktat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Kültür Pozitifliği ve Laktat Düzeyi Arasındaki İlişki

	Üreme var (n:36) Ortanca (IQR)	Üreme yok (n:26) Ortanca (IQR)	p*
Kültür	2,9 (2,0)	2,1 (1,7)	0,554

*Mann Whitney U testi

Hastaların kültür sonuçları incelendiğinde; 15 (% 14,9) hastada gram pozitif [5 hastada difteroid, 5 stafilokoklar, 3 hastada Gr (+) enterokoklar, 2 hastada streptokoklar] 9 (% 48,6) hastada gram negatif (7 hastada E.coli, 1 hastada psödomonas, 1 hastada klebsiella) ve 12 hastada (% 36,4) mantar (11 hastada candida, 1 hastada küf mantarı) ürediği saptandı. Gr (+) bakterilerin laktat ortanca değeri 3,0 mmol/L (IQR:1,9), Gr (-) bakterilerin laktat ortanca değeri 3,0 mmol/L (IQR:2,6) ve mantarların laktat ortanca değeri 2,5 mmol/L (IQR:2,4) olarak saptandı. Laktat düzeyinin, kültürde üreyen mikroorganizma ile arasında istatistiksel olarak anlamı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Etken Mikroorganizmanın Türü ve Laktat Arasındaki İlişki

	N	Laktat Ortanca (IQR)	p*
Gr (+)	16	3,0 (1,9)	0,782
Gr (-)	9	3,0 (2,6)	
Mantar	11	2,5 (2,4)	

*Kruskal Wallis testi

Hastaların 72'si (% 82,8) acil gözleme veya servise yatırılırken, 15'i (% 17,2) yoğun bakıma yatırıldı. Servise yatan hastaların laktat ortanca değeri 2,0 mmol/L (IQR:1,5), yoğun bakıma yatan hastaların laktat ortanca değeri 3,4 mmol/L (IQR:3,5) olarak saptandı. Yoğun bakıma yatırılan hastaların laktat oranı anlamlı olarak yüksekti (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Servis/Yoğun Bakım Yatışlarının, Laktat Düzeyi ile İlişkisi

	Servis (n:72) Ortanca (IQR)	Yoğun bakım (n:15) Ortanca (IQR)	p*
Laktat	2,0 (1,5)	3,4 (3,5)	0,012

*Mann Whitney U testi

Çalışmamızdaki sıvı resüsitasyonuna ek tedaviler incelendiğinde; 6'sına (% 5,6) vazoaktif ilaç, 3'üne (% 2,8) eritrosit süspansiyonu verildiği, 2'sinin (% 1,9) entübe edildiği, 2'sine (% 1,9) katater takıldığı ve 1'ine (% 0,9) de kan şekerinde düzenleme yapıldığı saptandı.

Hastaların AS'de kalış süresi ortancası 6 saat (IQR:4), yaşayan hastaların serviste yatış süresi ortancası 12 gün (IQR:12,3) idi. AS'de kalış süresi, hastanede yatış süresi ile laktat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Laktat Düzeyinin Acil Serviste Kalış Süresi ve Yatış Süresi İle İlişkisi

		Laktat Düzeyi
Acilde kalış süresi	r	0,045
	p*	0,643
	n	107
Servis yatış süresi	r	0,119
	p*	0,411
	n	86

*Pearson Korelasyon testi (Sevk edilen hastaların yatış süresi bilinmediğinden servis yatış süreleri dahil edilmemiştir.)

Hastalar, hastaneden çıkış şekillerine göre incelendiğinde; 73 (% 68,2) hastanın taburcu edildiği, 21 (% 19,6) hastanın başka bir merkeze sevk edildiği ve 13 (% 12,1) hastanın da öldüğü belirlendi. Çalışmamızdaki taburcu olan hastaların laktat ortanca değeri 2,1 mmol/L (IQR:1,5), ölen hastaların laktat ortanca değeri 3,7 mmol/L (IQR:4,2) olarak saptandı. Ölen hastaların laktat düzeyi anlamlı olarak yüksekti (p<0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Laktat Düzeyi ve Hastaların Çıkış Şekli Arasındaki İlişki

	Taburcu (n:73) Ortanca (IQR)	Ölüm (n:13) Ortanca (IQR)	p*
Laktat	2,1 (1,5)	3,7 (4,2	0,024

*Mann Whitney U testi (Sevklerin sonlanımları bilinmediğinden dahil edilmemiştir.)

5. TARTIŞMA

Sepsis ciddi ölüm oranına sahip olan ve genel olarak AS'den tanı alarak tedavisi başlanan klinik bir tablodur [92]. Sepsisde ölüm oranı yüksektir ayrıca göstermiş olduğu değişik bulgular sebebi ile tanınmasında güçlükler yaşanabilmesi tanı ve tedavinin önemini arttırmıştır ve bu açıdan hızlı davranılması ölüm oranını azaltabilecek en önemli unsurdur [15,93].

Ülkemizde sepsis sıklığı ile ilgili olarak yapılan kapsamlı ve güncel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sepsis ile ilgili Türkiye'de yapılan en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmış olup; bu çalışmada 1983-1989 yılları arasındaki olgular değerlendirilmiş, yatan hastalar arasındaki gram (-) bakteriyemi görülme oranı 4,2/1000 ve ölüm oranı % 45 olarak bildirilmiştir [30]. Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada, bir üniversite hastanesi yoğun bakımında hastane kaynaklı sepsis görülme oranı % 7,6 olarak bulunmuştur [23]. Bizim çalışmamız 31.10.2014 – 16.02.2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi yetişkin acil servisine sepsis bulgu ve belirtileriyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 65'i erkek, 42'si kadın toplam 107 hasta ile gerçekleştirildi.

2016 yılında yayınlanan sepsis klavuzunda laktatın yükselmesi sepsis öngörüsünde yetersiz olsa da, sepsis için orta risk taşıyan hastalarda teşhis için anlamlı olabileceği belirtilmiştir [94]. Yapılan çalışmalar AS'ye başvuran sepsisli hastalarda laktat düzeyinin yüksek olduğunu, verilen tedavi ile düşürülmesi durumunda ölüm oranının azaldığını göstermiştir [95-98]. Bizim çalışmamızda ölüm oranı oldukça yüksek olan sepsisin acil tanı ve tedavisinde laktat seviyesinin önemi araştırıldı.

Sepsis olgularında cinsiyet üzerine yapılan çalışmalarda Nguyen ve ark. [99] çalışmasında sepsisli hastaların % 51'inin erkek, Kim ve ark [100] % 55,5'inin erkek, Madsen ve ark. [101] % 54,6'sının erkek, Singer ve ark [102] % 54 'ünün erkek, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Takır ve ark. [104] sepsisli hastaların % 68'inin erkek, Yıldız [108] ise hastaların % 60,5'inin erkek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların % 60,7'si erkekti. Teknolojinin gelişmesi, kadın hastalarda artan hijyen sebebiyle üriner enfeksiyon sıklığı azalmış, erkek hastalarda zaman içinde artan mesleki maruziyet ve sigara kullanımının bir sonucu olarak akciğer enfeksiyonu sıklığında artış olmasına bağlı olarak erkek hastalarda daha sık enfeksiyon geliştiği kanısındayız. Ayrıca erkek

hastaların eşlik eden hastalık sıklığının yüksek olması sebebiyle de sepsise olan yatkınlığın fazla olduğu kanısındayız.

Sepsis ile yaş dağılımı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalar mevcut olup Nguyen ve ark. [99] çalışmasında sepsisli hastaların yaş ortalamasının 55 yıl, Kim ve ark. [100] yaş ortalamasının 65 yıl, Madsen ve ark [101] sepsisli hastaların yaş ortalamasının 66,3 yıl, Singer ve ark. [102] sepsisli hastaların 64 yıl, ülkemizde Yıldız [103] tarafından yapılan çalışmada ise sepsisli hastaların yaş ortalamasının 64 olduğunu belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların yaş ortancası 63 yıldı. Yaşa bağlı olarak artan eşlik eden hastalıklar, bu eşlik eden hastalıklar sebebiyle kullanılan immun süpresan ilaçlar, yaşla birlikte azalan immün mekanizma, dokulardaki artan katabolik süreç ve azalan metabolik yanıt sebebi ile sepsisin daha sık ileri yaşlarda görüldüğü kanısındayız.

Sepsis olgularının hastaneye başvuru şikayetleri çok çeşitli olabilmektedir ve bununla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Lee ve ark'nın 65 yaş üstü hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların hipotansif, taşikardik olduğunu ve genel olarak subfebril bir ateş ile AS'ye geldiğini ifade etmiştir [92]. Hunter ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, sepsis hastalarının taşikardik, takipneik ve subfebril ateş ile seyrettiğini bildirmiştir [105]. Çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayeti ateş (% 39,3) ve nefes darlığıydı (% 27,1). Çalışmamızda hastalarda solunum sistemi enfeksiyonlarının ön planda olması ve sepsis hastalarının çoğunda dışardan fark edilen inflamutavar göstergenin ateş olmasına bağlı olarak hastaların en sık bu şikayetlerle AS'ye başvurduğu görüşünü oluşturmuştur.

Sepsiste yükselen laktat düzeyinin bozulan hücresel mekanizmayı, azalan aerobik solunumu, yetersiz doku oksijenasyonunu ve bozulan hepatik klirensi gösterdiği belirtilmiştir [94]. Laktatın sepsis hastalarında yükseldiği birçok çalışma ile gösterilmiştir [75,106,107]. Arnold ve ark. yaptıkları çalışmada laktat düzeyi 2,67 mmol/L olarak saptamıştır [108]. Singer ve ark SIRS pozitif olan hastalar ve sepsisli hastaları dahil ettikleri çalışmada laktat ortancasını 1,5 mmol/L olarak ölçmüş ve sepsis hastalarında laktatın daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir [102]. Yoo ve ark. sepsisli hastalarda laktat düzeyi ortalamasının 3,3 mmol/L olduğunu ifade etmiştir [109]. Çalışmamızda sepsisli hastalarda ölçülen laktat düzeyi ortancası 2,4 mmol/L olarak saptandı. Doku beslenmesindeki bozulma sebebiyle doku düzeyinde hipoksinin gelişmesi ve buna bağlı olarak artan aneorobik solunumun kan laktat düzeyini artırmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca böbrek ve karaciğerde gelişen yetmezliklerin, kandaki laktatı

temizleyememesine bağlı olarak laktat düzeyinin artabileceği de unutulmamalıdır.

Birçok çalışmada eşlik eden hastalıkların sepsis gelişiminde ve sepsis gelişen hastalarda oluşan ölüm oranı üzerine etkisi olduğu belirtilmiştir [109-111]. Özellikle DM, kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, hiposplenizm ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda sepsis gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir [112]. Kim ve ark yaptıkları çalışmada en sık rastlanan eşlik eden hastalığın kanser varlığı olduğunu ifade etmiştirler [100]. Musikatavorn ve ark. çalışmasında sepsisli hastaların % 67'sinde eşlik eden hastalık olduğunu ve en sık eşlik eden grubun kanser varlığı olduğunu ifade edilmiştir [113]. Puskarich ve ark çalışmasında sepsisli hastalarda en sık rastlanan eşlik eden hastalığın HT olduğunu bildirmiştir [114]. Bhat ve ark. çalışmalarında sepsisli hastalarda kanser varlığı oranının yüksek olduğunu ifade etmiştir [115]. Çalışmamızda hastaların % 88,8'sinde eşlik eden hastalık olduğu ve hastaların % 56,1'inin bu hastalıklara bağlı ilaç kullandığı belirlendi. Belirlenen eşlik eden en sık hastalıklar kanser varlığı ve HT idi. Hastaların % 39,3'ünde hayatın herhangi bir döneminde operasyon geçirdiği ve 2'sinin gebe olduğu saptandı. Çalışmamızda eşlik eden hastalıklar ve kanser varlığına bağlı olarak kullanılan bağışıklık baskılayıcı ilaçların etkisinin sepsis sıklığını arttırdığı görüşündeyiz.

Singer ve ark. artan eşlik eden hastalık ile sepsis şiddetinin arttığını, özellikle KOAH ve DM'de laktat düzeyinin daha fazla arttığını belirtmiştir. Aynı çalışmada laktat seviyesi yüksek olan hastalarda, eşlik eden hastalık mevcut olması durumunda organ yetmezliği riskinin 5 kat fazla olduğunu ifade etmişlerdir [102]. Scott ve ark. pediatrik sepsis grubunda yaptıkları çalışmada nöromüsküler bozukluk ve solunum bozukluğu olan hastalarda laktat düzeyinin daha kötü olduğunu ifade etmiştir [116] Çalışmamızda eşlik eden hastalık, kullanılan ilaç, geçirilmiş operasyon ve gebelik ile laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Eşlik eden hastalıkların her ne kadar sepsis kliniği üzerinde etkinliği olsa da, kliniği belirleyen asıl faktörün mevcut enfeksiyon odağı olmasına bağlı olarak laktat düzeyini değişmediğini düşünmekteyiz.

Sepsisli olgularda en sık anormal fizik muayene bulguları incelendiğinde Lee ve ark'nın çalışmasında, sepsisli hastaların genel olarak subfebril bir ateş ile AS'ye geldiğini ifade etmiştir [92]. Hunter ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, sepsisli hastaların takipneik ve subfebril ateş ile seyrettiğini bildirmiştir [105]. Ciddi sepsisin bir sonucu

olarak bazı patofizyolojik değişikliklerin genel durumda hızlı kötüleşme ve ciddi kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunda azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir [117,118]. Çalışmamızda hastalarda saptanan en sık anormal fizik muayene bulgusu ateş olup, sistem muayenelerinde en sık kardiyavasküler sistemi (en sık taşikardi) ve solunum sisteminde (en sık ral) anormal fizik muayene bulgusu saptandı. Çalışmamızda, inflamatuvar reaksiyon sebebiyle en sık görülen muayene bulgusunun ateş olduğu kanısındayız. Gelişen ateşe bağlı olarak oluşan taşikardinin en sık sistem muayenesi olan taşikardiyi doğurduğu ve en sık enfeksiyon odağının akciğer olması sebebiyle de solunum sistemine ait fizik muayene bulgularının ön planda olduğu kanısındayız. Ayrıca çalışma grubumuzda hastaların AS'ye en sık başvuru nedeninin de ateş ve nefes darlığı olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Sepsis olgularında SIRS kriterleri açısından yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde; Yoo ve ark. yaptıkları çalışmada, sepsisli hastaların ortalama ateş değerinin 37,5 ^{o}C, kalp hızının 111 atım/dk, solunum sayısının 24 soluk /dk ve WBC'nin 10500/mm^3 olduğunu ifade etmişlerdir [109]. Puskarich ve ark. yaptıkları çalışmada, sepsisli hastaların ortalama ateş değerinin 37,5 ^{o}C, kalp hızı ortancasının 100 atım/dk, solunum sayısı ortancasının 18 soluk /dk ve WBC'nin 10500/ mm^3 olduğunu ifade etmişlerdir [114]. Kuan ve ark. yaptıkları çalışmada, sepsisli hastaların ateş ortancası 38,0 ^{o}C, kalp hızı ortancasının 107 atım/dk, solunum sayısı ortancasının 24 soluk /dk ve WBC'nin 12400/ mm^3 olduğunu ifade etmişlerdir [97]. Aluisio ve ark. çalışmasında, sepsisli hastaların kalp hızının hastaların % 84'ünde >90 atım/dk, solunum sayısının hastaların % 54'ünde >20 soluk /dk, hastaların % 31'inde hipertermi veya hipotermi ve hastaların % 67'sinde lökopeni veya lökositoz olduğunu ifade etmiştir [96]. Hipoterminin sepsiste kötü prognoz kriteri olduğu bildirilmiştir [47]. Yapılan başka bir çalışmada da AS'de belirlenen hipotermi ve hipogliseminin sepsisli hastalarda kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir [119]. Klinisyenler bu durumu, sepsis şiddetine bağlı olarak uygun olmayan metabolik yanıt veya resüsitasyon eksikliğine bağlamıştır [119]. Düşük vücut ısısının yoğun bakımda takip edilen hastalarda da kötü prognozu gösterdiği belirtilmiştir [120]. Çalışmamızda hastaların ateş ortanca değeri 38,3 ^{o}C, solunum sayısı ortanca değeri 24 soluk/dk, nabız ortanca değeri 112 atım/dk ve WBC ortanca değeri ise 14800/ mm^3 olarak saptandı. Ateş'in laktat düzeyi ile negatif yönlü ilişki gösterdiği saptandı. Sonuçlarımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Enfeksiyon sebebiyle gelişen inflamatuvar reaksiyondaki IL'lere bağlı olarak ateş ve WBC'nin arttığını düşünmekteyiz. İleri dönem sepsis olgularında, hemodinaminin ileri derecede bozulmasına bağlı olarak hipotermi geliştiği kanısındayız. Buna bağlı olarak ileri derecedeki sepsis olgularındaki laktat düzeyinin pozitifliğine bağlı olarak vücut ısısı ve laktat arasında negatif yönlü ilişki olduğu kanısındayız.

Literatürde sepsisli hastalarda, GKS ve laktat düzeyi arasında yapılmış bir çalışmaya rastlamadı. Bununla birlikte; Gökdemir sepsis hastalarının sadece bilinç değişikliği ile başvurabildiğini ifade etmiştir [121]. Yoo ve ark. [22] sepsisli hastalarda GKS ortalamasının 13,5, Puskarich ve ark. [114] GKS'nin 13,5 olduğunu ifade etmişlerdir. GKS'nin, direkt akciğer enfeksiyonu veya inflamatuar aracılı akut akciğer hasarı ile uyarılan hipoksemi, doku hipoperfüzyon, laktik asidoz ve artmış metabolik talep, sepsis ile ilişkili ensefalopati ve bilinç azalmasına bağlı olarak düştüğü belirtilmiştir [119]. Çalışmamızda hastaların GKS ortancası 15 olup, laktat düzeyi ile ilişkisizdi. Şuur durum değişikliğinin kan laktat düzeyi üzerine ve sepsis kliniğine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki bilinç değişikliği olan hasta sayısının az olması, sepsisli hastalarda ortanca GKS değerinin değişmediği ve yine aynı sebebe bağlı olarak laktat ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüşünü oluştrmuştur.

SIRS kriterleri; sistemik inflamasyonun klinik göstergesidir [122]. Hunter ve ark. bazen gelişen sepsis tablosunun ciddiyeti ile SIRS kriterlerini tamamen örtüşmediğini ifade etmiştir [105]. Sepsis kliniği ağırlaştıkça SIRS kriter sayısının daha fazla pozitif olduğunu bildiren çalışmalar da vardır [123,124]. Çalışmamızda SIRS kriter sayısı ile laktat arasında ilişkiye rastlanmadı. Hasta grubumuzda kanser hastalığı varlığının fazla olmasına bağlı olarak, WBC değerinin uygun yanıt vermemesi, evde veya dış merkezlerde başlanan ateş düşürücü ve antibiyotikler sebebiyle birbirine bağımlı olan diğer faktörlerin değiştiği ve buna bağlı olarak SIRS kriter sayısı ve laktat arasında ilişki oluşmadığı kanısındayız.

Çalışmamızda, sepsisli hastalarda solunum sistemi enfeksiyonları, takiben üriner sistem enfeksiyonları ilk sıralardaydı. Nguyen ve ark. [99], Singer ve ark. [102]. Pandey ve ark. [125]. Musikatavorn ve ark. [113]. Aluisio ve ark. [96] ve Arnold ve ark. [108] AS'lerde yaptıkları çalışmalarda en sık odağın akciğer, takiben üriner sistem olduğu ifade etmişlerdir. Toplu yaşanılan yerlerde damlacık yolu ile bulaşan ve birçok

antimikrobiyale dirençli mikroorganizmaların özellikle yaşlı hastalıklarda ciddi enfeksiyonlara yol açtığı kanısındayız. Akciğer enfeksiyonlarının yaygın olmasının diğer bir nedeni de 30-40 yıl önce artan sanayileşmenin getirdiği mesleki maruziyetin öncelikle akciğeri etkilemesi olduğu kanısındayız. Aynı dönemde artan sigara kullanımının da akciğerin mukosilier aktivitesini bozarak enfeksiyona yatkın hale getirdiği görüşünü oluşturmaktadır. Ayrıca artan hijyen imkanları genital bölge temizliğinin daha iyi yapılmasını sağlayarak üriner sistem enfeksiyonlarının ikinci sıraya düşmesine yol açtığı kanısındayız.

Literatürde enfeksiyon odağı ve laktat arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda belirlenen enfeksiyon odağı ile laktat düzeyi arasında ilişkiye rastlanmadı. Çalışmamızda ilişki saptanamamasının temel nedenini laktat düzeyinin enfeksiyon giriş odağından çok, vücutta oluşturmuş olduğu hemodinami ile ilişkili olmasına bağladık.

Sepsis olgularında sınıflama bakımından yapılan çalışmalar incelendiğinde; Singer ve ark. [102] çalışmasındaki hastaların % 38,4'ü sepsis , % 30,6'sı ağır sepsis ve % 11,6'sı septik şokta olduğunu bildirmiştir. Rangel-Frausto ve ark.'nın çalışmasında ise % 57,5'inin sepsis, % 36,4'ünün ağır sepsis ve % 7,1'inin septik şok kliniğinde olduğunu bildirmiştir [20]. Hunter ve ark.'nın çalışmasında ise % 66,7'sinin sepsis, % 19,9'unun ağır sepsis ve % 13,4'ünün septik şok kliniğinde olduğunu bildirmiştir [105]. Çalışmamızda hastaların % 60,7'sinde sepsis, % 29,9'unda ağır sepsis % 5,6'sında septik şok ve % 3,7'sinde MODS saptandı ve bu önceki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

2016 yılında yayınlanan sepsis kılavuzunda laktat seviyesinin klinik ağırlığını belirlemede yetersiz olduğu, ancak septik şok kliniğinde bir marker olarak kabul edinilebileceği vurgulanmıştır [94]. Singer ve ark, laktat seviyesinin hastanın kliniği sepsisten septik şoka ilerlerken laktat düzeyinin arttığını ifade etmiştir [102]. Yapılan çalışmalar, kan laktat düzeyinin hasta kliniğiyle yakından ilişkili olduğunu ve laktat düzeyinin düşürülmesi ile klinikte düzelme sağlanabileceği ifade edilmiştir [95-98]. Çalışmamızda sepsisten, septik şoka klinik ilerledikçe laktat düzeyinde anlamlı yükseliş mevcuttu ve MODS'ta düzey sepsis ve ağır sepsisten yüksek, septik şoktan düşük olarak saptandı. Klinik ağırlaştıkça artan hipotansiyon, artan doku düzeyinde hipoksi, gelişen organ yetmezliklerine bağlı olarak laktatın kandan temizlenmemesi sebebiyle

laktatın arttığı kanısındayız. MODS kliniğinde, laktat düzeyinin bir miktar düşmesi hasta sayısının azlığına veya ciddi sepsiste de MODS gelişmesine bağlamaktayız.

Sepsisli olgularda meydana gelen değişiklikler incelendiğinde; Opal ve ark. ciddi sepsis olgularında daha belirgin olarak vazodilatör hipotansiyon olduğunu vurgulamıştır [117]. Berger ve ark. yaptıkları çalışmada, sistemik dolaşımın bozuldukça kalp hızının ve solunum sayısının arttığını, OAB'ın ise azaldığını ifade etmişlerdir [126]. Sepsisli hastalarda düşük seyreden oksijen basıncının artırılması ve doku hipoksisinin azaltılması amacıyla oksijen sunumunu artırmak amacıyla takipne ve taşikardi ile kanın oksijen doygunluğunun artırılması sağlanmaya çalışılmaktadır [127]. Tümör nekroz faktör (TNF), IL-1, IL-12, IL-6 ve interferon-gamma sebebi ile ateş gelişmekte, mikroorganizma ürünlerine bağlı olarak da nötrofil artışları beklenen klinik durumlardır [127]. Çalışmamızdaki hastalarda en sık rastlanan genel değişiklik nabız sayısının 90'dan fazla olması ve ateşti, en sık hemodinamik değişiklik hipotansiyondu.

Howell *ve ark.* sepsisli hastalarda serum laktat düzeyi ve hipotansiyonun AS'de hipoperfüzyonun güçlü bir belirleyicisi olduğunu bildirmiştir [128]. Berger ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, sepsisli ve kan laktat düzeyi yüksek olan hastalarda OAB'ın düşük olduğunu ifade etmişlerdir [11]. Çalışmamızda OAB ve SKB düzeyi düşük olan hastalarda laktat düzeyinin anlamlı yükseldiği saptandı. Doku beslenmesi için gerekli olan kanın hipotansiyona bağlı olarak dokuya daha az gelmesi, doku hipoksisinin artması sonucu hücre düzeyinde aneorobik metabolimanın kan laktat düzeyini artırmış olabileceği kanısındayız.

Ciddi sepsis ve MODS'ta başta akciğer ve böbrek olmak üzere, organ sisteminde fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir [129,130]. Sepsisli hasta grubunda, trombositopeni ve DIK gelişimi yaygındır [131]. Çalışmamızda, organ sistem etkilenmesinde en sık kreatinin düzeyinde yükselme saptandı. Çalışmamızda, literatür ile benzer olarak sepsis hastalarında organ fonskisyon bozukluğu gelişim sıklığı daha yüksektir. En sık görülen akut böbrek yetmezliğinin gelişim sebebinin azalan sıvı alımı olduğu kanısındayız.

Berger ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, kan laktat düzeyi 4'ün üstü olan sepsisli hastalarda solunum sayısının fazla olduğunu ifade etmişlerdir [126]. Linder ve ark. yaptıkları çalışmada, organ fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda laktat düzeyini yüksek bulmuşlardır [132]. Laktat düzeyinin güçlü organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [100,133]. Çalışmamızda; bronkospazm/akut akciğer hasarı/ARDS ve

pıhtılaşma bozukluğu görülen hastalarda laktat düzeyi artarken, kreatin artışı, oligüri, hiperbilirubinemi ve AST/ALT artışı arasında ilişkiye rastlanmadı. Çalışmamızda ARDS gelişen hastalarda, dokuya olan oksijen sunumunun daha az olması ve pıhtılaşma faktörlerinin azalması ile karaciğerin tamamen tükenmesine bağlı olarak laktat düzeyinin yükseldiği kanısındayız. Kreatin artışı, oligüri, hiperbilirubinemi ve AST/ALT artışında laktat düzeyinin yükselmemesi, hasta sayısının az olmasına ve gelişen bu bozuklukların henüz erken evrede olmasında bağlamaktayız.

Sepsiste vücut için gerekli olan enerjinin sağlanabilmesi için; vücut stres hormonları olan glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve insülin düzeyinde artış sağlar [134,135]. Artan bu stres hormonları sadece glikozu değil, lipid ve aminoasitleri de enerji kaynağı olarak kullanmaya çalışır [136]. DM'si olan sepsisli hastalarda ketoasidoz gelişimi sıktır, bununla birlikte diyabeti olmayan sepsise bağlı ketoasidoz olgusu da bildirilmiştir [137]. Çalışmamızda azalmış kapiller dolum/benekleme ve açıklanamayan metabolik asidoz durumlarında laktat düzeyinin yüksek olduğu saptandı. Azalmış kapiller dolum veya benekleme periferik dolaşımın ileri evrede olmasının göstergesi olması sebebiyle hastalarda laktat düzeyinin arttığı kanısındayız. Açıklanamayan metabolik asidozun temel sebebinin dolaşımda artan laktik asit olduğu kanısındayız. Ayrıca dolaşımda sepsise bağlı artan başta glukoz olmak üzere aminoasit ve yağ asidlerinin ketoasidoz sürecinde rol oynadığı kanısındayız.

Acil serviste alınan kültürlerin % 10'undan azı pozitif sonuç verir ve tüm kültürlerin % 33-66'sı gerçek bakteriyemi gösterir [138,139]. Kültür alınması esnasında ateş varlığı, tansiyon, kusma, titreme, yaş, WBC ve platelet gibi birçok faktör kültür sonucunu etkilemektedir [105]. Chen ve Lİ çalışmasında kültür pozitiflik oranının % 53 olduğunu bildirmişlerdir [140]. Günümüzde Gr (-) bakteriler olan E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas (% 50-60) en sık etkenlerdir. Bunu takiben Gr (+) bakteriler olan S.aureus, S.pneumonia, S.epidermis (% 35-40) gelmektedir. Mantarlar (% 3-5), virüsler ve riketsiyalar ise daha nadir sepsis nedenleri arasındadır [11,24]. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral aşırı beslenme, intravasküler katater uygulaması ve kortikosteroid tedavisi son yıllarda mantarlarla gelişen sepsis sıklığının % 5 düzeyine çıkmasına sebep olmuştur. Buna bağlı olarak gelişen kandida enfeksiyonlarında artış gözlenmiştir [26]. Çalışmamızda kültürlerin % 50'sinde üreme saptandı. İzole edilen en sık mikroorganizmalar Gr (+) mikroorganizmalar olmakla

birlikte mantar (kandida) enfeksiyonlarında ciddi artış dikkati çekmekteydi Çalışmamızdaki kültür pozitiflik oranı literatürden yüksek olup, kültür alan personelin bu konuda eğitimli olması sebebiyle olduğu kanısındayız. Çalışma grubumuzda kandida grubunun daha sık enfeksiyon yapmasını kanser sıklığının yüksek olmasına bağladık.

Literatürde kültür sonucu ve laktat düzeyinin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanmadı. Bununla birlikte ciddi sepsis ve septik şokun mikrobiyolojisini geçmişte gram (-) organizmaların daha sıklıkla oluşturduğu, günümüzde ise gram (+) ve gram (-) organizmaların kliniklerinin birbirine yakın olduğu bilinmektedir [11,28]. Çalışmamızda, kültürde üreme varlığı ve mikroorganizmanın türünün, laktat düzeyi arasında ilişkiye rastlanmadı. Kültürde mikroorganizmanın gösterilememesi, enfeksiyon olmadığını anlamı taşımaz. Bir mikroorganizmanın sepsis kliniğine yol açabilmesi, konakçıya ait faktörler (yaşlılık, kanser varlığı, bağışıklık sistemi, vb.) ve konağa ait (antimikrobiyal direnci, patojen sayısı, mikroorganizmanın hasta yapma gücü, vb.) faktörlere bağlıdır. Hastaların konakçıya ait faktörlerinin değişken olması ve vaka sayısının az olmasına bağlı olarak laktat düzeyinde farklılık olmadığı görüşündeyiz. Sepsis olgularında yoğun bakım yatışı ve laktat seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde; Aygün, sepsise yaklaşımın çok yönlü olması gerektiğini ve mümkün olduğunca bu hasta grubunun yoğun bakım şartlarında takibi gerektiğini vurgulamıştır [127]. Yoo ve ark. sepsisli hastalarda yoğun bakıma alınanların laktat düzeyinin anlamlı olarak bozuk olduğunu ifade etmiştir [109]. Junhasavasdikul ve ark. laktat seviyesinin yoğun bakıma kabul kriteri arasında olduğunu belirtmiştir [120]. Çalışmamızda hastaların % 17,2'sinin yoğun bakıma yatırıldığı ve yoğun bakıma yatırılan hastaların laktat düzeyinin yüksek olduğu saptandı. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yoğun bakım yetersizliği sebebiyle, hekimlerin nispeten genel durumu iyi olan hastaları serviste takip ettikleri ve dolayısıyla yoğun bakıma yatırılan kötü hastaların laktat seviyelerinin yüksek olduğu düşüncesindeyiz.

AS'de erken ve etkin tedavinin önemi vurgulayan, erken hedefe yönelik tedavi protokolüne uygun olarak ilk 6 saat içinde AS'de hastaların tedavilerinin başlanması gerekmektedir [15,136]. Erken hedefe yönelik tedavi protokolünde sıvı resusitasyonuna rağmen, hipotansiyonu düzelmeyen hastalara vazoaktif ilaçlar önerilmektedir [6]. Drumheller ve ark. sepsisli hastaların % 19'unu acil serviste entübe edildiğini ve % 27 vazoaktif ajan başlandığını ifade etmiştir [119]. Çalışmamızda sıvı resüsitasyona ek

olarak en sık uygulanan ek tedavinin vazopressör ajan uygulamak olduğu saptandı. Çalışmamızda vasoaktif ilaç uygulama sıklığının düşük olmasının temel nedeninin septik şok ve ağır sepsis hasta sayısının nispeten azlığına bağlamaktayız.

Literatürde sepsis hastaların AS'de takip süresi ve bu takip süresinin laktat ile olan ilişkisini gösteren kapsamlı bir çalışmaya rastlanmadı. Kaldırım ve ark. 65 yaş üstü hastaların AS'de kalış sürelerini, ambulans ile başvurularda ortalama 188 dakika, ayaktan başvuranlarda ise 292 dakika olarak tespit etmiştir [(141)]. Kılıçaslan ve ark yaptıkları çalışmada, yaş gruplarını ayırmadan tüm AS başvurularında ortalama AS'de kalış süresini iki saat olarak belirtmiştir [(142)]. Aydın ve ark. ise hastaların ortalama AS'de kalış süresinin 143 dakika olduğunu tespit etmiştir [(143)]. Çalışmamızda hastaların AS takip süresi ortanca değeri 6 saatti ve laktat seviyesi ile arasında ilişki yoktu Çalışmamızdaki sepsisli hastaların AS'de kalış süresi diğer hastalara göre uzun olmasının temel nedeninin, sepsis hastalarının yoğun bakımlarda takibi gerekmesi ve yoğun bakımlarda olan yatak sayısındaki yetersizliğe bağlı olarak hastaların AS'lerde kalmasına bağladık. Bu faktöre ek olarak, hastalarındaki kliniğin, bazen diğer hastalıklara benzemesi sebebiyle hasta için birçok klinikten görüş alınması ve AS'de verilen tedavi sonucunda hastanın kliniğinin serviste takip edilmeye müsait hale gelmesi sebebiyle hastaların uzun süreler AS'de kalmasına yol açtığı kanısındayız. Tüm bu nedenlere bağlı olarak hastaların yatış süresinin klinikten bağımsız olmasına yol açmakta ve laktat düzeyinin takip süresinden bağımsız olduğu kanısı doğmaktadır.

Sepsisli olgularda yatış süresi incelendiğinde; Kuan ve ark. çalışmasında, sepsis hastalarının ortalama yatış süresinin 8 gün olduğunu ifade etmiştir [(97)]. Arnold çalışmasında, hastaların ortalama yatış süresi 4 gündü [(108)]. Miglietta ve ark yaptıkları çalışmada, sepsislilerin hastane yatış süresi 13 gündü [(144)]. Literatürde yatış süresi ve laktat arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda hastaların yatış süresi ortancası 12 gündü ve yatış süresi laktat düzeyi ile ilişkisizdi. Yatış süremizin uzun olmasını, ölüm oranımızın diğer çalışmalara nispeten az olmasına bağladık. Yapılan diğer çalışmalarda kısa sürede ölüm ile sonuçlanan olguların yatış süresini kısalttığı kanısındayız. Yatış süresine etki eden birçok faktörün (araya giren ek enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları, komplikasyonlar vb.) bulunmasının yatış süresini değiştirdiği bu nedenle laktat düzeyi ile ilişkiyi bozduğu görüşündeyiz.

ABD'de yılda 500.000 sepsis olgusunun görüldüğü ve ölüm hızının % 20-50 olduğu belirtilmektedir [8-10]. ABD'de yapılan çalışmalarda; sepsis sıklığı % 0,3, hastanelerden taburcu edilenlerde % 2,26 ve yoğun bakımlardan taburcu edilenlerde % 17 seviyelerine çıkmaktadır [7,29]. Yoo ve ark. çalışmalarında, 28 günlük ölüm oranının % 19 olduğunu ifade etmiştir [109]. Miglietta ve ark yaptıkları çalışmada, sepsislilerin ölüm oranının % 38,6 olduğunu belirtmiştir [144]. Ukkonen ve ark. hastane içi ölüm oranının % 47,9 olduğunu ifade etmiştir [145]. Uysal ve ark. çalışmasında, sepsis hastalarının ölüm oranını % 49 olarak belirtmiştir [146]. Sepsisli hastaların ölüm oranı % 20'lere, ağır sepsisli ve septik şoklu hastalarında % 80'lere ve uç organ hasarı gelişmişlerde % 100'lere kadar çıkabilmektedir [11,12,127]. Çalışmamızda hastalardaki ölüm oranı % 15'ti. Çalışmamızdaki ölüm oranı literatürden anlamlı olarak düşüktür. Bunun en temel sebebinin ağır sepsis, septik şok ve MODS kliniğindeki hasta sayılarının düşük olmasına bağladık.

2016 yılı sepsis kılavuzunda hipotansiyon ve yüksek laktat düzeyinin hücresel ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunu gösterdiği ve yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [94]. Aynı kılavuzda izole laktat yüksekliğinin ölüm oranı açısından ciddi bir farklılığa yol açmadığı belirtilmiştir [94]. Glickman ve ark. yaptıkları çalışmada sepsis hastalarında yüksek laktatın ölüm oranı göstergesi olduğunu ifade etmiştir [147]. Musikatavorn, ilk venöz laktat düzeyleri ve 30 günlük ölüm oranı ile ilişkisiz bulmuş ve bunu hastaların genç olmasına bağlamıştır [113]. Lee ve ark. çalışmasında, AS'de alınan ilk laktat düzeyinin ölüm oranı göstergesi olduğunu ifade etmiştir [148]. Puskarich ve ark. ağır sepsisli hastalarda; yaşayan hastalar ile ölen hastalar arasında laktat açısından ilişki saptamamışlardır [114]. Lee ve ark. çalışmasında, laktatın ölüm oranında bağımsız bir faktör olduğunu ve yaşayan hastalarda zaman içinde laktat seviyesinin düştüğünü ifade etmiştir [148]. Ayrıca AS'ye başvuran sepsisli hastalarda laktat düzeyinin yüksek olduğu verilen tedavi ile düşürülmesi durumunda ölüm oranının azaldığı gösterilmiştir [95-98]. Çalışmamızda hastaların laktat düzeyi anlamlı yüksek olarak saptandı. Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyum göstermekteydi. Ölümcül seyreden hastalar genel olarak; genel durumu kötü, organ fonksiyon bozukluğu gelişmeye başlamış, hücresel düzeyde beslenme bozukluğu gelişen hastalar olması sebebiyle, hem laktat seviyesinin yüksek olduğu hem de ölümcül seyrettiği kanısındayız.

Sonuç olarak; çalışmamızda sepsis en sık kanser hastalığı varlığında meydana gelmiş olup, fırsatçı patojen sıklığı göze çarpmaktadır. Hastalarda mikroorganizmanın tespit edilip edilmemesinin laktat seviyesi ile ilişkili olmadığı belirlendi. SIRS pozitif kriter sayısının sepsiste laktat seviyesini etkileyen bir faktör olmadığı gösterildi. Enfeksiyon odağı ile laktat düzeyinin ilişkisi olmadığı gösterildi. Patojen mikroorganizma varlığı ve tiplendirmesi acil servis şartlarında çok başarılı olmadığından kültür alınmasının acil tanıdaki yeri öncelikli değildi. Kültür sonuçlarının laktat seviyesi anlamlı bir ilişkisi olmadığı belirlendi. Özellikle septik şoklu hastalarda kan laktat seviyesi anlamlı olarak yükselmesinden dolayı septik şok tasını koymada laktat seviyesi önemli bir markerdir. Aynı şekilde MODS'daki laktat seviyesinde sepsis ve ağır sepsise göre tanıda değeri anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında; sepsis hastalarında laktat düzeyi, kliniğin şiddetinin saptanması ve seyirin gösterilmesinde kullanılabilir. Bu nedenle laktat, sepsis hastalarında çalışılmasını önerdiğimiz bir göstergedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda toplam 107 hastanın % 60,7'si erkekti ve tüm hastaların yaş ortancası 63 yıldı.

Çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayeti ateş ve nefes darlığıydı. Hastalarda saptanan en sık fizik muayene bulgusu ateş olup, sistem muayenelerinde en sık kardiyovasküler (en sık taşikardi) sistem ve solunum (en sık ral) sisteminde anormal fizik muayene bulgusu saptandı.

Çalışmamızda hastaların % 88,8'sinde eşlik eden hastalık olduğu ve hastaların % 56,1'i bu hastalıklara bağlı ilaç kullandığı belirlendi. Eşlik eden hastalık, kullanılan ilaç, geçirilmiş operasyon ve gebelik ile laktat düzeyleri arasında ilişkiye rastlanmadı.

Çalışmamızda sepsisli hastalarda ölçülen laktat düzeyi ortancası 2,4 mmol/L olarak saptandı.

Çalışmamızda SIRS kriter sayısı ile laktat arasında ilişkiye rastlanmadı. Ateş, solunum sayısı, WBC düzeyi ve taşikardi ile laktat düzeyi ilişkisizdi. Çalışmamızda hastaların GKS ortancası 15 olup, laktat düzeyi ile ilişkisizdi.

Çalışmamızda OAB ve SKB düzeyi düşük olan hastalarda, bronkospazm, akut akciğer hasarı, ARDS, pıhtılaşma bozukluğu, azalmış kapiller dolum veya beneklenme ve açıklanamayan metabolik asidoz mevcut olan hastalarda laktat düzeyinin anlamlı yükseldiği saptandı. Vücut ısısı ve laktat düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı.

Çalışmamızda, sepsisli hastalarda solunum sistemi enfeksiyonları, takiben üriner sistem enfeksiyonları ilk sıralardaydı. Enfeksiyon odağı ile laktat düzeyi arasında ilişkiye rastlanmadı.

Çalışmamızda hastaların % 60,7'sinde sepsis, % 29,9'unda ağır sepsis % 5,6'sında septik şok ve % 3,7'sinde MODS olduğu ve klinik seyir kötüleştikçe laktat düzeyinin arttığı saptandı. Septik şok ile laktat seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

Alınan kültür sonuçlarında % 50 üreme saptandı. En sık rastlanan etkenler Candida grubuydu. Üreme olması ve laktat arasında ilişkiye rastlanmadı.

Acil servis takip süresi ortancası 6 saat, yatış süresi ortancası 12 gündü. AS takip süresi ve yatış süresinin laktat ile ilişkisi saptanmadı.

Hastaların % 17,2'si yoğun bakıma yatırıldı. Yoğun bakıma yatırılan hastaların laktat düzeyi anlamlı olarak yüksekti.

Çalışmamızdaki ölüm oranı % 15 olup, ölümcül seyreden hastalarda laktat düzeyi anlamlı olarak yüksekti.

Acil servise başvuran sepsis hastalarında, laktat düzeyi gerek kliniğin şiddetinin saptanmasında gerekse klinik seyirin gösterilmesinde kullanılabilir. Bu nedenle laktat, sepsis hastalarında çalışılmasını önerdiğimiz bir göstergerdir.

Sonuç olarak, acil servise başvuran sepsisli hastaların laktat düzeyinin yüksekliği kliniğin kötü olduğunun ve ölüm oranının yüksek olduğunun göstergesidir.

KAYNAKLAR

1. **Shapiro NI, Zimmer GD, Barkin AZ.** Sepsis syndromes. In: Marx JA (Ed). Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, (8th). *North Carolina* **2013:**1864-1873.

2. **Vural S, Coşkun F.** Sepsis In:Kekeç Z(Edt), *Tüm Yönleriyle Acil Tıp,* Adana **2013:**401-412.

3. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R.** Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:*2012 Table of Contents. **2013:**41:580-637.

4. **Kayhan Z.** Yoğun Bakımda Enfeksiyon ve Diğer Tehlikeler, In: *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, İstanbul; Logos Yayıncılık **2004;**899-903.

5. **Yel C.** Sepsisli hastalarda end tidal karbondioksit ve kan laktat düzeyi arasındaki ilişkinin karşılaştırılması. *(Uzmanlık Tezi),* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, **2014.**

6. **Puskarich MA, Jones AE.** *Septis.* In: Tintinalli JE (Eds), Emergency Medicine:A Comprehensive Study Guide (7th ed), McGraw-Hill **2016;** 1021-1029.

7. **Witt MD, Chu LA.** *Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar.* In: Bongard FS, Sue DY, Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi, 3. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi, **2004;** 359-352.

8. **Wang HE, Shapiro NI, Anus DC, Yealy DM.** National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med,* **2007;** 35:1928-1936.

9. **Rangel-Frausto MS.** The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am,* **1999;** 13:299-312.

10. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;** 348:1546-1554.

11. **Martin GS.** Sepsis, severe sepsis and septic shock:changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther,* **2012;** 10:701-706.

12. **Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B.** CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock:the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med,* **2003;** 168:165-172.

13. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med,* **2003;** 31:1250–1256.

14. **Bolton CF, Young GB, Zochodne DW.** The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol,* **1993;** 33:94–100.

15. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med,* **2001;** 345:1368–1377.

16. **Sargın G, Yavaşoğlu İ, Kadıkoylu G, Bolaman Z.** Lactic Acidosis: A Short Review of Cases. *Yoğun Bakım Dergisi,* **2011;** 3:63-66.

17. **Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M.** Diabetes mellitus'un akut metabolik komplikasyonları: Laktik asidoz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi,* **1998;** 4:718-719.

18. **Warner A, Vaziri ND.** Treatment of lactic acidosis. *South Med J,* **1981;** 74:841-847.

19. **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 ınnovative therapies in sepsis. *Chest,* **1992;** 101(6):1644-1655.

20. **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;** 273:117-123.

21. **Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirot A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Quantin C, Abrahamowicz M, Quenot JP.** EPIdemiology of Septic Shock (EPISS) Study Group. Profile of the risk of death after septic shock in thepresent era:an epidemiologic study. *Crit Care Med,* **2013;** 41:2600-2609.

22. **Ertek M.** Hastane Enfeksiyonları: Türkiye verileri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyum Dizisi* No:60 **2008;**1:9-14.

23. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 1. Cilt, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002;** 621-636.

24. **Beşirbellioğlu AB.** Nozokomiyal Bakteriyemi ve Sepsis. In:Haznedaroğlu T, Özgüven V,Pekcan M. *Hastane infeksiyonları,* 1. Baskı, Ankara. *GATA,* **2003;**130-144.

25. **Wesoly C, Kipping N, Grundmann R.** Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe.* **1990;** 23:213-226.

26. **Young LS.** Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of ınfectious diseases.* 5th Ed. Churchill Livingstone Penn. **2000:** 806-819.

27. **Wheeler AP, Bernard GR.** Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med,* **1999:** 21;340:207-14.

28. **Zarakolu P, Akova M.** Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi. *Yoğun bakim derg.* **2005;**5:103-108.

29. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, S mithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR;** European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care, Med* **2003;**168:77-84.

30. **Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms:evaluation of 448 episodes in a turkish university hospital. *Clin Infect Dis,* **1992;** 15:866-873.

31. **Balk RA.** Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin,* **2000;** 16:337-52.

32. **Horn DL, Morrison DC, Opal SM, Silverstein R, Visvanathan K, Zabriskie JB.** What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsis? Report on a symposium. *Clin Infect Dis,* **2000:** 31:851-858.

33. **Hotchkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med,* **2003;** 348:138-150.

34. Bellissant E, Annane D. Effect of Hydrocortisone on phenylephrine mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* **2000;** 68:293-303.

35. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE. Hastane İnfeksiyonu etkeni opurtunist gram-negatif çomaklar. *1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi Kitabı* **1992;** 32-36.

36. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A,Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Eng J Med* **2001;** 344:699-709.

37. Yang L, Xie M, Yang M, Yu Y, Zhu S, Hou W, Kang R, Lotze MT, Billiar TR, Wang H, Cao L, Tang D. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis. *Nat Commun,* **2014;** 5:4436.

38. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature,* **2001;** 409:307–312.

39. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states:analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med,* **2001;** 29:1303-1310.

40. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance, and type II diabetes. *Clin Sci (Lond),* **2005;** 109:243–256.

41. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages anddirectly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* **2003;** 300:472–476.

42. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL-12 in macrophages by NF-B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun,* **2005;** 334:1092–1101.

43. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* **2002;** 530:158–162.

44. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, Mantovani A. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev,* **2009;** 227:9–18.

45. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani. A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood,* **1994;** 84:3483–3493.

46. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar. *Yoğun Bakım Dergisi* **2005;** 5:75-79.

47. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, Amichay D, Almog Y. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections:a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med,* **2009;** 35:1255-1260.

48. Gürkan ÖU, Çobanlı B. Sepsis ve septik şok. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası,* **1992;** 52:41-44.

49. Birgül M. Sepsiste böbrek ve karaciğer. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri güncel bilgiler ışığında sepsis sempozyum dizisi* No:51 **2006;** 35 – 43.

50. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med,* **1990;** 18:801-806.

51. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med,* **2000;**28:3019-3024.

52. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, Caglar K, Kirkpantur A, Celik T, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P. Effect of renin angiotensin system blockade on Pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol,* **2009;**4:535-541.

53. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med,* **2001;** 29:1404-1407.

54. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Eden BP, Nassabi C, Nichterlein T, Fassbender K. Protein S-100B:A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med,* **2001;** 39:319-323.

55. Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, Bolton CF. The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* **1985;** 12:303-307.

56. Pfenning CL, Slovis CM. Electrolyte Disorders; in Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al (eds): *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice,* ed 8. St. Louis, Mosby, Inc., **2014;** (Ch) 125: p 1636-1651.

57. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med,* **2002;**28:293-298.

58. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med,* **2007;** 35:2408-2416.

59. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med,* **2006:** 355:1699-1713.

60. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, Kline JA, Jones AE. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med,* **2011;**39:2066-2071.

61. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE. Translating research to clinical practice:a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest,* **2006;** 129:225-232.

62. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med,* **2006;** 34:1025-1032.

63. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* **2007;** 132:425-432.

64. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med,* **2006;** 34:2707-2713.

65. **Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA.** Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med,* **2007;** 35:1105-1112.

66. **Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S.** Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients:2004 update. *Crit Care Med,* **2004;** 32:1928-1948.

67. **LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC.** Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med,* **2000;**28:2729-2732.

68. **McCabe WR, Jackson GG.** Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med,* **1962;** 110:92-100.

69. **Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Ward S, Kollef MH.** The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* **2000;** 118:146-155.

70. **Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M.** Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **2006;** 34:1589-1596.

71. **Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM.** Necrotizing fascitis in children:Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* **1996;** 31:1142-1146.

72. **Marik PE, Sibbald WJ.** Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* **1993;** 269:3024-3029.

73. **Fernandes CJ, Akamine N, DeMarco FV, De Souza JA, Laqudis S, Knobel E.** Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care,* **2001;** 5:362-567.

74. **Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G.** Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med,* **2006;** 354:1775-1786.

75. **NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ.** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med,* **2009;**360:1283-1297.

76. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik Şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. In: Şahinoğlu AH (ed.). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı. Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992:**567-574.

77. **Anderson MR, Blumer JL.** Advances in the Therapy for Sepsis in Children. *Pediatry Clin North Am,* **1997;** 44:179-205.

78. **Van der Poll T.** Immunotherapy of Sepsis. *Lancet Infect Dis,* **2001;**1:165-174.

79. **Werdan K.** Supplemental Immunoglobulins in Sepsis. *Clin Chem Lab Med,* **1999;** 37:341- 349.

80. **Werdan K.** Pathophysiology of Septic Shock and Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Various Therapeutic Approaches with Special Emphasis on Immunoglobulins. *Ther Apher,* **2001;** 5:115-122.

81. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of Intravenous Immunoglobulin to Prevent or Treat Infections in Persons with Immune Deficiencies. *Annu Rev Med,* **1997;** 48:93-102.

82. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-Inflammatory Therapies to Treat Sepsis and Septic Shock:a Reassessment. *Crit Care Med,* **1997;** 25:1095-1100.

83. Opal SM, Cross AS. Clinical Trails for Severe Sepsis. Past Failures and Future Hopes. *Inf Dis Clin N Am,* **1999;** 13:285-297.

84. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *JIntensive Care Med,* **2005;** 20:255-271.

85. Kreisbcrg RA. Lactic acidosis: An update. *J Intensive CareMed.* **1987:**2:76- 84.

86. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. Fauci AS, Braunwald E, KasperDL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles ofInternal Medicine.* The McGraw- Hill Companies. 17th ed. **2008;**1695-1702.

87. Puskarich MA, Kline JA, Summers RL, Jones AE. Prognostic value of incremental lactate elevations in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med,* **2012;** 19:983-985.

88. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic review. *Curr Opin Crit Care,* **2006;** 12:315-321.

89. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan C, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S. Natural history and courseof acquired lactic acidosis in adults. DCA-lactic acidosis study group. *Am J Med,* **1994;** 97:47-54.

90. Boyd JH, Walley KR. Is there a role for sodium bicarbonate in treating lacticacidosis from shock? *Curr Opin Crit Care,* **2008;** 14:379-383.

91. Thomas AN, Guy JM, Kishen R, Geraghty IF, Bowles BJ, Vadgama P. Comparison of lactate and bicarbonatebuffered haemofiltration fluids:use in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant,* **1997;**12:1212-1217.

92. Lee WJ, Woo SH, Kim DH, Seol SH, Park SK, Choi SP, Jekarl DW, Lee SO. Are prognostic scores and biomarkers such as procalcitonin the appropriate prognosticprecursors for elderly patients with sepsis in the emergency department? *AgingClin Exp Res,* **2015 Dec 7.**

93. Michaud I, Pietropaoli AP, Trawick DR, LaFaro M, Kaufman DC, Hamden A, Apostolakos MJ. Early fluid resuscitation and outcome in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med,* **2000;** 167: A551.

94. 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;** 315:801-810.

95. Chertoff J, Chisum M, Simmons L, King B, Walker M, Lascano J. Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *J Intensive Care,* **2016;** 4:13.

96. Aluisio AR, Jain A, Baron BJ, Sarraf S, Sinert R, Legome E, Zehtabchi S. The prognostic role of non-critical lactate levels for in-hospital survival time among ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med,* **2016;** 34:170-173.

97. Kuan WS, Ibrahim I, Leong BS, Jain S, Lu Q, Cheung YB, Mahadevan M. Emergency Department Management of Sepsis Patients:A Randomized, Goal-Oriented, Noninvasive Sepsis Trial. *Ann Emerg Med,* **2016;** 67:367-378.

98. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgiuele M, Hidalgo I, Jones MP, Jolly T, Gennis P, Birnbaum A. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med,* **2016;** 9:10.

99. Nguyen SQ, Mwakalindile E, Booth JS, Hogan V, Morgan J, Prickett CT, Donnelly JP, Wang HE. Automated electronic medical record sepsis detection in the emergency department. *PeerJ,* **2014;** 2:e343.

100. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, Kim JH, Jeon YD, Kim SB, Jeong SJ, Ku NS, Han SH, Song YG, Choi JY, Kim YS, Kim JM. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One,* **2015;** 10(7):e0132109.

101. Madsen TE, Napoli AM. The DISPARITY-II study:delays to antibiotic administration in women with severe sepsis or septic shock. *Acad Emerg Med,* **2014;** 21:1499-1502.

102. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC Jr, Shapiro NI. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med,* **2014;** 21:853-857.

103. Yıldız Ö. Sepsis Hastalarında Protokole Dayalı Yaklaşımın Başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma *(Uzmanlık Tezi).* Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD. Edirne **2010.**

104. Takır HB, Karakurt Z, Saltürk C, Kargın F,Balcı M, Öztaş S, Devran Ö, Öz E, Yalçınsoy M, Moçin ÖY, Adıgüzel N, Güngör G. Yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda total parenteral beslenme ve nozokomiyal enfeksiyonun mortaliteye etkisi. Sözlü Bildiriler 10. Ulusal dahili ve cerrahi yoğun bakım kongresi İstanbul, **2013.**

105. Hunter CL, Silvestri S, Dean M, Falk JL, Papa L. End-tidal carbon dioxide is associated with mortality and lactate in patients with suspected sepsis. *Am J Emerg Med,* **2013;** 31:64-71.

106. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin,interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis,* **1990;** 161:982-987.

107. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock. *JAMA,* **1991;** 266:548-554.

108. Arnold RC, Sherwin R, Shapiro NI, O'Connor JL, Glaspey L, Singh S, Medado P, Trzeciak S, Jones AE. Emergency Medicine Shock Research Network (EM Shock Net) Investigators. Multicenter observational study of the development of progressive organ dysfunction and therapeutic interventions in normotensive sepsis patients in the emergency department, *Acad Emerg Med.* **2013;** 20:433-440.

109. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med,* **2006:** 34:15-21.

110. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest,* **2006:** 129:1432-1440.

111. Hans DH, Kelly E, Wilhelmson K, Katz ED. Rapidly fatal infections. *Emerg Med Clin N Am,* **2008;** 26:259-279.

112. Sepsis, septic shock, SIRS, MODS. http://www.uptodate.com /contents /search?search=sepsis& autoComplete=true Son Erişim Tarihi:31.01.2016.

113. Musikatavorn K, Thepnimitra S, Komindr A, Puttaphaisan P, Rojanasarntikul D. Venous lactate in predicting the need for intensive care unit and mortality among nonelderly sepsis patients with stable hemodynamic. *Am J Emerg Med,* **2015;**33(7):925-930.

114. Puskarich MA, Kline JA, Watts JA, Shirey K, Hosler J, Jones AE. Early alterations in platelet mitochondrial function are associated with survival and organ failure in patients with septic shock. *J Crit Care,* **2016;** 31(1):63-67.

115. Bhat SR, Swenson KE, Francis MW, Wira CR. Lactate Clearance Predicts Survival Among Patients in the Emergency Department with Severe Sepsis. *West J Emerg Med,* **2015;** 16:1118-1126.

116. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Fairclough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr,* **2016;** 170:149-155.

117. Opal SO, Girard DT, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Inf Dis,* **2005;** 41, S504-512.

118. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis,* **2005;** 40: 719-727.

119. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, Gaieski DF. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *J Crit Care,* **2016;** 31:13-20.

120. Junhasavasdikul D, Theerawit P, Ingsathit A, Kiatboonsri S. Lactate and combined parameters for triaging sepsis patients into intensive care facilities. *J Crit Care,* **2016;** pii: S0883-9441(16)00020-4.

121. Gökdemir MT. Geriatrik enfeksiyonlar http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/ file Upload/ iEBQc8vb8eUl.pdf, Son Erişim Tarihi: 26.02.2016.

122. Öztürk GB. Yaşlıda Sepsis. *Klinik Gelişim Dergisi,* **2012;** 25:71-81.

123. Ross MA, Compton S, Richarson D. The use of an emergency department observation unit for elderly patients. *Ann Emerg Med,* **2003;** 41: 668-677.

124. Hu SC, Yen D, Yu YC. Elderly use of the ED in an Asian metropolis. *Am J Emerg Med*, **1999**; 17:95-99.

125. Pandey NR, Bian YY, Shou ST. Significance of blood pressure variability in patients with sepsis. *World J Emerg Med,* **2014;** 5:42-47.

126. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, Panacek E, Shapiro N. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med*. **2013;** 14:168-174.

127. Aygün G. Sepsis ve Septik Şok. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumda Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi **2002;** 31:131-140.

128. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med,* **2007;** 33:1892–1899.

129. Tulunay M. Sepsis ve İlişkili Durumların Tanımlamaları. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi,* **2003;** 1:5-14.

130. Artero A, Zaragoza R. Nogueira JM. Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock www.intechopen.com, Son erişim tarihi:15.02.2016.

131. Beal AL, Cerra FB. Multipl organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* **1994:** 271: 226-233.

132. Linder A, Arnold R, Boyd JH, Zindovic M, Zindovic I, Lange A, Paulsson M, Nyberg P, Russell JA, Pritchard D, Christensson B, Akesson P. Heparin-Binding Protein Measurement Improves the Prediction of Severe Infection With Organ Dysfunction in the Emergency Department. *Crit Care Med,* **2015;** 43:2378-2386.

133. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock.* **2012;** 38:4–10.

134. Gürkan ÖU, Çobanlı B. Sepsis ve Septik Şok. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası,* **1999:**52:41-44.

135. Crouser ED, Dorinsky PM. Metabolic Consequences of Sepsis: Correlation with Altered Intracellular Calcium Homeostasis. *Clin Chest Med,* **1996:** 17:249-262.

136. Copuroğlu E, Dikmen Y, Demirkıran O, Utku T, Urkmez S. Protokole Dayalı Tedavinin Ağır Sepsis Mortalitesi Uzerine Etkisi. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care,* **2011;** 9:90-98.

137. Nakamura K, Inokuchi R, Doi K, Fukuda T, Tokunaga K, Nakajima S, Noiri E, Yahagi N. Septic ketoacidosis. *Intern Med,* **2014;** 53:1071-1073.

138. Laupland KB, Church DL, Gregson DB. Blood cultures in ambulatory outpatients. *BMC Infect Dis,* **2005:** 5: 35.

139. Stalnikowicz R, Block C. The yield of blood cultures in a department of emergency medicine. *Euro J Emerg Med* **2001;** 8: 93.

140. Chen YX, Li CS. The predictive value of adrenomedullin for development of severe sepsis and septic shock in emergency department. *Biomed Res Int,* **2013;** 2013:960101.

141. Kaldırım Ü, Tuncer SK, Ardıç Ş, Tezel O, Eyi YU, Arzıman İ, Durusu M, Yıldırım AO, Eroğlu M. Analysis of Elderly Patients Presenting to the Emergency Department via Ambulance *Tr J Emerg Med* **2013;**13:161-165.

142. Kılıcaslan I, Bozan H, Oktay C, Goksu E. Demographic properties of patients presenting to the emergency department in Turkey. *Turk J Emerg Med* **2005;** 5:5-13.

143. Aydın T, Aydın SA, Köksal Ö, Özdemir F, Kulaç S, Bulut M. Evaluation of features of patients attending the Emergency Department of Uludağ University Medicine Faculty Hospital and Emergency Department Practices. *JAEM* **2010;** 9:163-168.

144. Miglietta F, Faneschi ML, Lobreglio G, Palumbo C, Rizzo A, Cucurachi M, Portaccio G, Guerra F, Pizzolante M. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Infez Med,* **2015;** 23(3):230-237.

145. Ukkonen M, Karlsson S, Laukkarinen J, Rantanen T, Paajanen H. Finnsepsis Study Group. Severe Sepsis in Elderly Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery-aProspective Multicenter Follow-up Study of Finnish Intensive Care Units. *JGastrointest Surg*. **2016 Jan 14.**

146. **Uysal N, Gundoğdu N, Borekci Ş, Dikensoy O, Bayram N, Uyar M, Bayram H, Filiz A, Ekinci E, Mutlu GM.** Prognosis of Patients in a Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Centre *Yoğun Bakım Derg* **2010;** 1: 1-5.

147. **Glickman SW, Caimes CB, Otero RM, Woods CW, Tsalik EL, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, Glickman LT, Fowler VG Jr, Kingsmore SF, Rivers EP.** Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med,* **2010;** 17:383–390.

148. **Lee SW, Hong YS, Park DW, Choi SH, Moon SW, Park JS, Kim JY, Baek KJ.** Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J,* **2008;** 25:659–665.

149. **Lee SM, Kim SE, Kim EB, Jeong HJ, Son YK, An WS.** Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis. *PLoS One,* **2015;** 10:e0145181.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Dosyası

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
27		3 Ocak 2014

KARAR NO 12- Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Zeynep Kekeç yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Selen Sürer tarafından yürütülmesi öngörülen, "Sepsiste Acil Yaklaşım ve Serum Laktat Seviyesi İlişkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	**Doç Dr Selim Kadıoğlu** Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	**Prof Dr Mülkiye Kasap** Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**: Selen SÜRER ADA**
Dogum Tarih ve Yeri	**: 23/08/1985 ADANA**
Medeni Durumu	**: Evli**
Adres	**: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D.**
Telefon	**: 0 (505) 779 50 17**
Faks	**: -**
E. posta	**: selen_surer@hotmail.com**
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi	**: Uludağ Üniversitesi**
Varsa Mezuniyet Derecesi	**: -**
Görev Yerleri	**: Şanlıurfa Bozova İlçe Hastanesi**
Dernek Üyelikleri	**: -**
Alınan Burslar	**: -**
Yabancı Dil(ler)	**: İngilizce**
Diger Hususlar	**: -**