

## Sepsis

Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- 
- ✓ Mikroorganizmaların ve yapıtaşlarının, immun sistem ile karşılaşmaları sonucu, inflamatuvar mediatörlerin aşırı salınımı sepsis ile sonuçlanır. Sepsisin etyolojisinde tüm mikroorganizmalar rol oynayabilmekle birlikte, son yıllarda gram pozitif mikroorganizmalar ile oluşan sepsis insidansında artış bildirilmektedir. Sepsisin mortalite ve morbiditesi halen yüksektir. İnflamasyon ve koagülasyon sistemlerinin ilişkisini moleküler düzeyde ortaya koyan bilgiler, sepsisin tedavisinde yeni gelişmelere neden olmaktadır. Bu derlemede sepsisin patofizyolojisi ve koagülasyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiler tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sepsis ve koagülasyon sistemi

✓ **Sepsis**

Sepsis results from the overproduction of inflammatory mediators as a consequence of the interaction of the immune system with microorganisms and their constituents. Although all microorganisms can play a role in etiology of sepsis, gram positive microorganisms are reported frequently in the last period as the causative agents in sepsis. Mortality and morbidity of sepsis are still high. Advances in the understanding of the molecular mechanisms that control clotting and inflammation have led to the successful development in the sepsis therapy. In this review, the pathophysiology of sepsis and the relationship of coagulation to inflammation are discussed.

**Key words:** Sepsis and coagulation system

---

### GİRİŞ

Yüzyıllardır insanların varlığını ciddi şekilde tehdit eden bir hastalık olan sepsis, antik çağlardan beri bilinmesine ve modern tıp tarafından üzerinde sayısız araştırma yapılmasına rağmen, halen mortalite ve morbiditesini koruyan önemli bir klinik durumdadır.

Sepsis vücudun enfeksiyona karşı verdiği sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanmaktadır. İnfeksiyon varlığı ya kan kültür pozitifliği ya da vücudun herhangi bir yerindeki kültür pozitifliği ile tespit edilmelidir.

Sepsis ve sepsis ile ilgili tanımlamalar çok çeşitli olmakla birlikte, bu terminolojiye açıklık getirmek amacıyla 1991 yılında "American College of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" birlikte sepsis ile ilgili tanımlamalar ve sınıflamalar geliştirmişlerdir<sup>(1,2)</sup>

(Tablo I). Aralık 2001 tarihinde yapılan uluslararası sepsis tanımlama konferansında, 1992 yılında yapılan tanımlamalar yeniden değerlendirilmiş, genel olarak tüm ihtiyaçları karşılamamasına rağmen bu tanımların aynen geçerliliğini koruması gerektiği ile ilgili görüş birliğine varılmıştır<sup>(2)</sup>. Bu tanımlamaların sepsis evrelerini belirlemede yetersiz olduğu kabul edilmekte ve sepsis evrelerini belirlemede PİRO (predispozan faktörler, enfeksiyon, konak cevabı, organ fonksiyon bozukluğu) sistemi öne sürülmektedir<sup>(2)</sup>. Ancak PİRO sisteminin çok primitif olduğu ve geliştirilmeye ihtiyaç duyduğu görüşü ifade edilmektedir<sup>(3)</sup>.

Son yıllarda sepsisin patofizyolojisinde, özellikle de koagülasyon sisteminde önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelere paralel olarak, yeni tedavi modelleri geliştirilmiştir. Bu

**Tablo I.** Sepsisle İlgili Tanımlamalar.

<b>İnfeksiyon</b>	Mikroorganizmaların normalde bulunmadığı bir vücut bölgesine girmesi, çoğalması ve konağa zarar vermesi
<b>Bakteriyemi</b>	Kanda bakterinin bulunması
<b>Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS)</b>	İki veya daha fazla parametrenin bulunması - Vücut sıcaklığının 38 °C üzerinde veya 36 °C altında olması - Kalp tepe atımının >90/dak olması - Solunum sayısının >20/dak veya PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg'nin olması - Lökosit sayısının >12000/mm <sup>3</sup> veya <4000/mm <sup>3</sup> olması veya periferik yaymada >%10 çomak görülmesi
<b>Sepsis</b>	SIRS ile birlikte ispatlanmış infeksiyonun olması
<b>Ağır sepsis</b>	Sepsis ile birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon bulgularının olması (hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir)
<b>Septik şok</b>	Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumu
<b>Yanıtız septik şok</b>	Hiçbir etkili tedaviye yanıt vermeyen ve bir saatten uzun süren septik şok

yazıda da sepsis irdelenirken, özellikle koagülasyon sistemi üzerinde durulmuştur.

### EPİDEMİYOLOJİ

Sepsisin insidansı 1930'lu yıllardan beri artmaktadır<sup>(4)</sup>. 1979 yılında 73.6/100000 olarak bildirilen sepsis insidansı, yıllar içinde artarak, 1987 yılında 175.9/100000, 2000 yılında ise 240.4/100000 oranına ulaşmıştır<sup>(4,5)</sup>. Bu artmış insidansın nedenleri, sitotoksik ve immünoşüpresif ilaçların kullanımında artma, intravasküler kateter gibi invaziv aletlerin giderek daha fazla kullanımı, sepsise yatkınlık oluşturan hastalıklarda yaşam süresinin uzaması ve antibiyotiğe dirençli olan organizmaların neden olduğu infeksiyonların artmasıdır<sup>(4)</sup>.

Predispozan faktörler arasında, immünoşüpresif durum, genetik polimorfizm, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların birlikteliği sayılmaktadır<sup>(3)</sup>.

Sepsis bir çok farklı mikroorganizma tarafından oluşturulabilmektedir. Bunlar bakteriler, virusler, mantarlar ve parazitler şeklinde sınıflandırılabilir. Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%22), *Streptococcus pneumoniae* (%16) ve *Staphylococcus aure-*

*us*'dur (%12)<sup>(6)</sup>. Nozokomiyal sepsiste ise etken mikroorganizmalar 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler (*S. aureus*, *S. pyogenes*) iken, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ile gram negatif mikroorganizmalar oranında artış tespit edilmiştir<sup>(7)</sup>. Son yıllarda 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram negatif mikroorganizmalara etkinliği yüksek antimikrobiyallerin kullanıma girmesi, uzun süreli kalıcı intravasküler kateter ve değişik vücut içi protez uygulanmasının artması, gram pozitif mikroorganizmaların etken olma sıklığını da arttırmıştır<sup>(8)</sup>. Ayrıca fungal mikroorganizmaların insidansında da 1979 yılından 2000 yılına gelindiğinde %207 oranında artış izlenmiştir<sup>(2)</sup>. Bunun yanı sıra sepsis gelişen hastaların %65'inde tek, %20'sinde ise birden fazla mikroorganizma tespit edilmektedir<sup>(9)</sup>.

### PATOGENEZ

Sepsis patogenezindeki yeni gelişmeler, tanı ve tedavideki yenilikleri de beraberinde getirmektedir. Üzerinde en fazla yoğunlaşılan gram negatif bakteri sepsisidir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarını içte peptidoglikan tabaka, dışta lipopolisakkaritler, proteinler ve fosfolipitler oluşturur. Lipopolisakkarit taba-

kada yer alan endotoksin molekülü hücre membranında kaldığı sürece inaktiftir. Hücresinin hızla büyümesi veya hücre yıkımı sırasında açığa çıkan endotoksin ve bu molekülün en iç kısmında yer alan lipid A maddesi, sepsiste ki olaylar dizisini başlatan anahtar moleküllerdir<sup>(10)</sup>. Bunun yanında toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, viral ve mantar antijenleri sepsis kasadını başlatabilir<sup>(4,11,12)</sup>.

Sepsis fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Mikroorganizmaların hücresel yapıları ve toksinleri, dolaşımdaki mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer farklı bir çok hücreyi uyarak güçlü mediyatörlerin salınmasına neden olurlar. Bunların en önemlileri; tümör nekrosis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin- 1 (IL-1), interlökin- 2 (IL-2), interlökin- 6 (IL-6) ve trombosit aktive edici faktör'dür (PAF)<sup>(4,11-19)</sup>. Mediyatörlerin salınımını takiben koagülasyon sistemi, kompleman sistemi, fibrinolizis ve kinin sistemi aktive olur<sup>(4,16-18)</sup>.

Tümör nekrosis faktör alfa sepsis patogenezinde merkezi rol oynar. Yapılan çalışmalarda, TNF, IL-1 ve IL-6'nın plazma düzeylerinin yüksek olması ile mortalite arasında doğru bir orantı olduğu gösterilmiştir<sup>(16,18,19)</sup>. Tümör nekrosis faktör alfa, IL-1 ve PAF salınmasından sonra, araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2 ve özellikle prostaglandin E2 ve prostaglandin I2 olmak üzere prostaglandinleri oluşturacak şekilde metabolize olur. İnterlökin-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör, gama interferon, IL-2 ve IL-4 oluşmasını sağlar. Ayrıca endotoksin, tromboksan A2, TNF, IL-1 ve lökotrienler endotel permeabilitesinin artışına neden olur.

Kompleman sisteminin aktivasyonu ile açığa çıkan C3a ve C5a gibi anafilotoksinler, sepsis fizyopatolojisinde yer alan bir dizi inflamatuvar olaydan sorumludurlar<sup>(19)</sup>. Kompleman sisteminin stimülasyonu ve polimorfonükleer hücre (PNL) aktivasyonu ile birlikte bazofil ve mast hücrelerinden histaminin salınımının artması sonucu, düz kaslarda vazokonstriksi-

yon, kapiller permeabilitede artma ve hipotansiyonda derinleşme oluşur<sup>(19)</sup>. Endotel permeabilitesini artıran bir başka faktör de nötrofilin degranülasyonu sonucunda açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerdir. Permeabilitenin artması ve endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Endotel hasarı ve mikrotrombüsler, organ yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunur. Sepsiste en sık karşılaşılan organ yetmezliği akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliğidir<sup>(13,16)</sup>.

Sepsis ve septik şokta hemostaz dengesinde meydana gelen değişimler nedeniyle yaygın damar içi pıhtılaşmaya zemin hazırlanmakta olup, bu tablonun gelişmesi yüksek mortalite ve kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir<sup>(17,20)</sup>. Yaygın damar içi pıhtılaşma tanısı aşağıdaki parametrelerden en az üçünün birarada olması temeline dayandırılır<sup>(21)</sup>;

1. Trombosit sayısının 100000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması,
2. Protrombin zamanı (PT) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının (PTT) uzaması,
3. Fibrin yıkım ürünleri'nin (FYÜ) 10 µg/dl üzerinde olması veya D-dimerin uzaması,
4. Fibrinojenin 150 mg/dl'nin altında olması.

Sepsiste koagülasyonun nasıl başladığı tam olarak açıklanamamıştır<sup>(20)</sup>. Gram pozitif sepsiste, lökositler parçalanarak elastaz ve tromboplastin açığa çıkar. Elastaz antitrombin-III (AT III)'e bağlanır. Tromboplastin ise, faktör VII (FVII)'yi aktive ederek eksojen pıhtılaşma yolunu başlatır. Gram negatif sepsiste ise, bakteri endotoksini damar endotelini tutarak faktör XII (FXII)'nin aktifleşmesine neden olur ve böylece intrensek yol tetiklenmiş olur. Hemostaz mekanizmasında proenzimler, aktivatörler ve inhibitör sistemler arasında ciddi bir denge söz konusudur. Doku zedelenmesi olduğu yerde fibrin oluşumu için koagülasyon sistemi aktive olurken, bir taraftanda bu aktivasyonu dengeleyecek inhibitör sistem aktive olur. Bu inhibitör sistemi AT-III, protein C (PC) ve protein S (PS) oluşturur<sup>(22)</sup>.

Antitrombin-III bir alfa-2 glikoprotein olup

, karaciğerde sentezlenir<sup>(23,24)</sup> Antitrombin-III serin proteazlarının inaktivasyonundan sorumludur. Koagülasyonda aktif rol oynayan serin proteazları, tromboz gelişimine neden olmaktadır<sup>(25)</sup>. Ayrıca AT-III, FVII, doku faktörü ve trombosit faktörü 2 (PF2)'yide inaktive etmektedir<sup>(20)</sup>. Antitrombin-III'ün tüketimindeki artış, özellikle yaygın damar içi pıhtılaşmada görülmektedir. Bu da venöz ve arteriyel tromboz riskini beraberinde getirmektedir<sup>(24,26-31)</sup>.

Doğal antikoagülanlardan bir diğeri olan PC'nin, aktivasyon gösterebilmesi için öncelikle aktif PC'ye (APC) dönüştürülmesi gerekmektedir. Trombin, PC'yi APC'ye dönüştüren tek fizyolojik serin proteazıdır. Hücre yüzeyindeki trombomodulin adı verilen trombin bağlayıcı protein, PC'yi aktive eder. Aktive protein C oluşuktan sonra, FV-Va ve FVIII-VIIIa'yı inaktive ederek güçlü bir doğal antikoagülan özellik gösterir<sup>(17)</sup>. Aktive protein C, FV ve FVa'nın ve FVIII ve FVIIIa'nın ağır zincirini parçalar. Sonuç olarak, APC protrombinaz kompleksinin (FXa-Va) oluşmasını önleyerek trombinin oluşumunu baskılar. Faktör Va ve FVIIIa her ikisi de inaktive olduğundan PC hem intrensek hem de ekstrensek sistemle oluşacak pıhtılaşmayı engellemektedir<sup>(17)</sup>.

Protein S 1980 yılında APC'nin aktivasyon hızını arttıran bir protein olarak tanımlanmıştır<sup>(32)</sup>. Karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen PS, az miktarda endotel hücreleri ve trombositler tarafından da sentez edilmektedir. Protein S, trombositlerin alfa granüllerinde depolanır ve trombositlerin aktivasyonu ile salınır<sup>(33,34)</sup>. Dolaşımda %40'ı serbest (fonksiyonel) ve %60'ı C4b bağlayıcı proteine (C4b-BP) bağlı (inaktif form) olmak üzere iki şekilde bulunur<sup>(25,34)</sup>.

Sepsisli hastalarda endotoksemi ve ardından salınan inflamatuvar mediyatörler olan sitokinler tarafından hem PC, hem de PS'in karaciğerde sentezi inhibe edilmektedir<sup>(20)</sup>. Ayrıca inflamasyon yanıtı ortaya çıktığında, PC-PS sisteminde 3 farklı olay meydana gelmektedir. Bunlar; PC'nin aktive olmasının inhibe edilmesi, APC'nin antikoagülan aktivitesinin inhibisyonu ve geçici olarak serbest PS düzeylerinde

azalmadır<sup>(35)</sup>. Yapılan bir çok çalışmada sepsisli hastalarda doğal antikoagülan proteinlerin (AT III, PC, PS) düştüğü ve bu proteinlerin düzeyleri ile prognoz arasında ilişki bulunduğ, replasman tedavisi ile klinik düzelmeye ve mortalite oranının azalmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir<sup>(26,27,31)</sup>.

### KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Sepsisin erken dönemdeki klinik bulguları ve belirtileri nonspesifik olabilir. Mikroorganizmaların kan dolaşımına geçişinin erken belirtileri; üşüme, titreme, ateş, halsizlik, bitkinlik, uykuya meyil, konfüzyon, bulantı, kusma ve hiperventilasyon gibi semptomlar olabilir. Bu semptomlar hastalığın şiddetine göre değişmekte ve ağırlaşmaktadır. (Tablo II)<sup>(36)</sup>.

**Tablo II.** Klinik Belirti ve Bulgular.

Ateş veya hipotermi,	Şuur değişikliği,	Organ yetmezliği;
Üşüme ve titreme,	Kanama,	• Akciğer; Siyanoz, ARDS
Hiperventilasyon,	Trombositopeni,	• Böbrek; Oligüri, anüri, asidoz
Taşikardi,	Lökositöz veya lökopeni,	• Karaciğer; Sarılık
Hipotansiyon,	Deri lezyonları,	• Kalp; Konjestif yetmezlik

Özellikle yaşlı hastalarda, yenidoğanda, immünsüpresif tedavi alan hastalarda ateş olmayabilir. Bazı sepsisli hastalarda hipotermi görülebilir ve bu prognozun kötü olduğunu gösterir<sup>(37)</sup>.

Sepsisli hastalarda erken bulgu olarak hiperventilasyon ve solunumsal alkaloz gelişir. Bu semptomlara daha sonra ateş, titreme ve mental durumda değişiklik eşlik eder<sup>(38)</sup>. Fulminan bakteriyeminin seyrinde taşikardi, vazokonstriksiyon, oligüri ve şok tablosu gelişebilir. Hipotansiyonun sebebi vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışıdır<sup>(37)</sup>.

Sepsisteki en önemli bulgulardan biri ARDS'dir (adult respiratuvar distress sendromu) (Tablo III)<sup>(39)</sup>. Bu hastalarda takipnenin gözlenmesi ve hipoksemi saptanması önemli

**Tablo III:** ARDS Tanı Kriterleri.

- ARDS'ye neden olabilecek altta yatan bir öykü,
- Refrakter hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 60$  torr ( $< 8.0\text{kPa}$ ),  $\text{FiO}_2 > 0.4$ , arteriyel/alveoler oksijen basıncı oranı  $< 250$ ),
- Akciğer grafilerinde alveoler ödemi düşündüren bilateral interstiyel pulmoner infiltratlar,
- Pulmoner arter oklüzyon basıncı  $< 15-18$  mmHg (normal kolloid osmotik basınçta),
- Total torasik complians  $< 30$  ml/cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

dir. Alveoler boşluğa sıvı sızması ile intrapulmoner şant artar ve hipoksemi derinleşir. Sülfaktan kaybı sonucu yüzey gerilimi azalır ve alveoller kollebe olur. Akciğer compliansı düşer. Solunum hızlı ve yüzeyel hale gelir<sup>(39)</sup>. Nazal oksijen desteği ile hipoksemi düzelmez.

#### Laboratuvar Tanı:

Sepsisin erken tanısı, prognoz ve hastalığın tedavi başarısı açısından çok önemlidir. Sepsis düşünülen hastada; kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazları gibi temel tetkikler mutlaka yapılmalıdır. DIC gelişimi açısından hemostaz testleri (PT, PTT, fibrinojen, D-dimer, fibrin yıkım ürünleri gibi) takip edilmelidir.

Etyolojik tanıda kan kültürü ve primer infeksiyon odağından alınan kültür değerlidir. Kandaki mikroorganizmanın tespitinde örnek alma zamanı ile örneğin pozitif bulunma zamanı arasındaki süreyi kısaltmaya yönelik bir çok kan kültürü sistemi geliştirilmiştir<sup>(40)</sup>. Kan kültürü alınırken dikkat edilecek en önemli nokta deri temizliğinin uygun yapılması ve uygun teknikle kan alınmasıdır. Kan alınacak bölge önce %70'lik etil ya da izopropil alkol ile silindikten sonra %2'lik tentürdiyot veya %10'luk povidon iyodin solüsyonu ile silinmelidir ve temas süresi en az 30-60 sn olmalıdır<sup>(41)</sup>. Ayrıca kan kültürü şişelerinin lastik tıplarında aynı şekilde dezenfekte edilmelidir. Mikroorganizmaların kanda en yüksek düzeyde bulunduğu zaman ateş yükselmeden önceki 30-60 dakikadır<sup>(41)</sup>. Bu nedenle en çok mikroorganizmalar üşüme ve titremenin olduğu anda alınan kan kültürlerinde üretilebilirler. 24 saatlik bir zaman diliminde 2 ya da 3 setlik kan örneklerinin alınması önerilmektedir<sup>(41)</sup>. Kontaminas-

yon riski yüksek olan damar içi kateterlerden, kültür amacıyla kan alınmamalıdır<sup>(41)</sup>.

Kan kültürü alınmasında diğer bir önemli nokta alınan kanın hacmidir. Yapılan çalışmalar alınan kan hacminin kan kültür duyarlılığını etkileyen önemli faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur<sup>(42)</sup>. Önerilen miktar erişkin hasta için, her damara girişte 10-20 ml kanın alınmasıdır. Tüm bu kurallara uyulmasına rağmen etken kan kültüründe tespit edilemez. Bu sepsis tanısını ekarte ettirmez.

Başlangıç empirik antibiyotik tedavisine yol göstermek için, belirlenebilen primer infeksiyon odağından alınan materyalin gram boyası da çok önemlidir.

İnfeksiyon veya sellüler harabiyet sonucu oluşan inflamasyon varlığında hepatositler IL-1'in etkisi altında süratle akut faz reaktanları olarak bilinen proteinleri salgırlar. Sepsiste tanısal değeri olan akut faz reaktanları; CRP, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı ve haptoglobulindir<sup>(43)</sup>. Eritrosit sedimentasyon hızının spesifitesi diğer yöntemlere göre daha az olmakla birlikte, inflamasyon durumunda artma beklenir. CRP'nin infeksiyondaki rolü klasik kompleman sistemini aktive etmek, fagozitozun oluşmasını sağlamak, lenfosit fonksiyonunu düzenlemek ve trombosit aktivasyonunu sağlamaktır.

Sepsiste, klinik ve laboratuvar parametrelerin spesifite ve sensitivitelevlerinin düşük olması, sepsis tanısını destekleyen kültür pozitifliğinin geç sonuçlanması gibi nedenlerden dolayı, infeksiyöz kaynaklı yaygın inflamatuvar cevabı gösteren erken belirleyicilere ihtiyaç duyulmuştur. Bu verilerden yola çıkılarak sepsiste son yıllarda üzerinde durulan bir başka erken tanısal parametre prokalsitonin (PCT) olmuştur<sup>(44)</sup>.

#### AYIRICI TANI

Bir çok klinik tablo sepsisi taklit edebilir. Multipl travmalar, akut pankreatit ve yanıklar, SIRS bulgularını oluşturması nedeniyle başlangıçta sepsisle karıştırılır. Bunun yanında, adrenal yetmezlik ve vaskülit tablolarında kan basıncı değişiklikleri, ateş ve mental değişik-

likler olması nedenleriyle sepsisi düşündürür (Tablo IV)<sup>(36,37)</sup>.

**Tablo IV:** Sepsisin Ayırıcı Tanısı.

1 - Şiddetli kanama
2 -Akciğer embolisi
3 -Myokard infarktüsü
4- Akut pankreatit
5- Diyabetik ketoasidoz
6- Sistemik lupus eritematozus
7- Ventriküler psödoanevrizma
8 -Masif aspirasyon/atelektazi
9 -Sistemik vaskülit
10- Hipovolemi
11- Adrenal yetmezlik,
12- Spinal kord yaralanmaları
13- Anafilaksi
14- Multipl travma
15- Yanıklar

### MORTALİTE

Sepsiste mortalite, sepsisin evrelerine göre farklılık göstermektedir. Bu oran SIRS'da %6-27, sepsiste %0-36, ağır sepsiste %18-52 ve septik şokta %46-82 olarak bildirilmektedir<sup>(45,46)</sup>.

### TEDAVİ

Sepsiste mortalite ve morbiditenin önlenmesi için erken tanı ve tedavi son derece önemlidir<sup>(47)</sup>. Buna rağmen yoğun bakım ünitelerinde ciddi sepsiste ölüm oranı %40-50'lere ulaşmakta olup insidansı da giderek artmaktadır<sup>(48,49)</sup>.

Sepsis tedavisinin temelini infeksiyon etkeni belirleninceye kadar geçen sürede başlanan empirik antibiyotik tedavisi, metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların destekleyici yöntemlerle düzeltilmesi oluşturmaktadır<sup>(50)</sup>.

Empirik antibiyotik tedavisinin planlanması, olası infeksiyon etkenine yönelik, infeksiyonun yeri ve kaynağı belirlenerek ve altta yatan

hastalıklar göz önüne alınarak yapılmalıdır. Ayrıca etkin tedavi için predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir (infekte kateterin çıkarılması, apse drenajı gibi)<sup>(37)</sup>.

Antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce kan kültüründe dahil tüm kültürler alınmalı ve olası etkenleri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır (Tablo V)<sup>(36,38)</sup>.

Kültür ve duyarlılık testi sonuçlandıktan sonra, bunların sonucuna göre uygun antibiyotik verilmelidir. Tedavi süresi gram negatif etkenlere bağlı gelişen sepsiste 10-14 gün olmakla beraber hastanın ve infeksiyonun özelliklerine göre her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir<sup>(37)</sup>.

Antibiyotik tedavisinin yanında hemodinamik değişikliklerin yakından izlenmesi ve uygun inotropik tedavi ve volüm replasmanın yapılması, destekleyici tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bunun yanında farklı tedavi seçenekleri halen sepsis tedavisinde denenmektedir.

Anti-TNF ve IL antikoru: İlk yapılan hayvan modellerinde patofizyolojik bozuklukları azalttığı ve yaşamda kalma oranlarını artırdığı gösterilmiştir<sup>(51)</sup>. Ancak sitokin üretimini baskılayan bu tedavi rejimi bir yandan da infeksiyon kontrolü için gerekli sitokin yanıtını da azaltabileceğinden, klinik tabloyu kötüleştirilebileceği ve etkin tedavi yöntemi olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>(50)</sup>.

Anti endotoksin antikor ve AT III: Mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir<sup>(47)</sup>.

Rekombinant (insan) aktive protein C (aktive drotrekogin): Aktive protein C'nin düşük doz hidrokortizon ile kombinasyon tedavisi son yıllarda üzerinde sıkça durulan bir yaklaşım haline gelmiştir. Büyük ve çok merkezli çalışmalar sonunda, özellikle son 2 yıldır bu tedavi şekli benimsenmektedir<sup>(50)</sup>. Aktif protein C antiinflamatuvar, antitrombotik ve profibrinolitik olması nedeniyle, ciddi sepsisli olgularda yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu tedavinin uygulanması yaşamda kalım oranını yükseltirken ilk 28 gündeki ölüm oranını azaltmaktadır<sup>(52-54)</sup>. Özellikle ağır sepsiste,

**Tablo V:** Antimikrobiyal Tedavi.

İnfeksiyon yeri	Olası etkenler	Önerilen antibiyotik tedavisi
<b>Solunum Sistemi</b> Toplum kökenli sepsis  Nozokomiyal sepsis	<i>S. pneumoniae, H. Influenzae, S. aureus, Klebsiella spp</i>  <i>P. aeruginosa, Enterobacter spp, K. pneumoniae, Acinetobacter spp, Serratia marcescens</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. veya 3. kuşak sefalosporin ± aminoglikozid</li> <li>• Antipsödomonal beta laktam + aminoglikozid/aztreonam</li> <li>• Tek antibiyotik ?karbapenem, kinolon</li> </ul>
<b>İntraabdominal, pelvis ve safra yolları</b> Toplum kökenli sepsis  Nozokomiyal sepsis	E. coli, Klebsiella spp, B. Fragilis, S. aureus  <i>E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Enterococcus spp, Bacteroides fragilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metranidazol/klindamisin + aminoglikozid/aztreonam/kinolon/3. kuşak sefalosporin/sefepim</li> <li>• Tek antibiyotik ?karbapenem</li> <li>• Metranidazol/klindamisin + aminoglikozid/aztreonam/kinolon/3. kuşak sefalosporin/sefepim</li> <li>• Tek antibiyotik ?karbapenem</li> </ul>
<b>Üriner sistem</b> Toplum kökenli sepsis  Nozokomiyal sepsis	<i>E. coli, Enterococcus spp.</i>  Bağırsak bakterileri, <i>P. aeruginosa, Enterococcus spp, Stafilokokoccus spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. kuşak sefalosporin/geniş spektrumlu penisilin/kinolon ± aminoglikozid</li> <li>• Beta laktam- beta laktamaz inhibitörleri</li> <li>• Beta laktam- beta laktamaz inhibitörleri ± aminoglikozid/kinolon/aztreonam</li> </ul>
<b>Deri ve yumuşak doku</b> Toplum kökenli sepsis  Nozokomiyal sepsis Yanık  Bası yarası	<i>S. aureus, A grubu streptokoklar</i>  <i>P.aeruginosa, S. aureus</i>  <i>P.aeruginosa, bağırsak bakterileri, Anaeroplara</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antistafilokokal penisilin/1. kuşak sefalosporin ± aminoglikozid</li> <li>• Antipsödomonal beta laktam + aminoglikozid</li> <li>• Aminoglikozid/kinolon/aztreonam + metronidazol/klindamisin</li> </ul>
<b>Kemik ve eklem</b>	<i>S. aureus, A grubu streptokoklar</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antistafilokokal penisilin/1. kuşak sefalosporin ± aminoglikozid</li> </ul>
<b>Damar içi kateter</b>	<i>S. aureus, S. epidermidis, Klebsiella spp, Enterobacter spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomisin ± aminoglikozid/kinolon</li> </ul>
<b>Damar grefti ve şanti</b>	<i>S. aureus, koagülaz negatif stafilokok</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antistafilokokal penisilin?/ glikopeptid</li> </ul>
<b>İnfüzyon mayı</b>	<i>Enterobacter spp, S. marcescens, Klebsiella spp, Pseudomonas spp, Citrobacter spp, Stenotrophomonas. maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozid/aztreonam</li> </ul>
<b>Cerrahi yara</b>	<i>Koagülaz negatif stafilokok, S. aureus, Enterobacter spp, P. aeruginosa, E. coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antistafilokokal penisilin?/ glikopeptid + 3. kuşak sefalosporin/aminoglikozid/kinolon</li> </ul>

dünya çapında protein C kullanımı ile ilgili oluşturulan grup (Protein C World Wide Evaluation in Severe Sepsis-PROWESS), aktive protein C'nin mutlak mortalite riskini %6 oranında, relatif mortalite riskini %19 oranında azalttığını plasebo ile karşılaştırmalı yaptığı çalışmada göstermiştir<sup>(55)</sup>. Bu çalışmalarda aktive protein C kullanılacak hasta grubunun; bilinen veya kuşku edilen bir enfeksiyona sahip olması, 24 saatlik periyotta 3 veya daha fazla sayıda sistemik inflamasyon belirtisi olması ve sepsisin indüklediği, 24 saatten daha fazla sürmeyen en az bir organ veya sistemin disfonksiyona sahip olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu özellikleri taşıyan hasta grubuna 96 saat süreyle intravenöz yolla sabit bir hızda 24 µg/kg/saat dozunda aktive protein C uygulanmıştır. Bu infüzyonun başlamasından sonraki ilk 7 gün boyunca plazma D-dimer seviyelerinde plasebo gruba göre anlamlı olarak azalma gözlenmiştir, bu trombin oluşumundaki azalmayı göstermektedir. Ancak 96 saatlik infüzyonun tamamlanmasından sonra D-dimer seviyelerinde tekrar artış olması sepsiste görülen prokoagülan durumun devam ettiğini ve belki de daha uzun süreli aktive protein C infüzyonu üzerinde değerlendirilmelerin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır<sup>(56)</sup>. Bu tedavi sırasındaki ciddi kanama riskinde artış olması ve yüksek maliyet tedavi rejiminin dezavantajı olarak görülmektedir<sup>(57,58)</sup>.

**Geliş Tarihi** : 26.12.2003

**Yayına kabul tarihi** : 08.07.2004

**Yazışma adresi:**

Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1656-1662.
2. Alp E, Doğanay M. Sepsiste Aktive Protein C Tedavisi. *Flora* 2003; 8(2)Suppl: 3-14.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESIC/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538.
4. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.
5. 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.
6. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. 1. Laboratory and epidemiology observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
7. Bamberger DM, Gurley MB. Microbial etiology and clinical characteristics of distributive shock. *Clin. Infect. Dis* 1994; 18: 726-30.
8. McCabe WR, Johns M, DiGenio T. Common enterobacterial antigen. 3. Initial titers and antibody response in bacteremia caused by gram negative bacilli. *Infect Immun* 1973; 7: 393-397.
9. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis. Akalın HE, ve ark. Hastane Enfeksiyonları'nda. Güneş Kitabevi, Ankara, 1993; 143-160.
10. Lugtenberg B, Van Alphen A. Molecular architecture and function of the outer membrane of Escherichia coli and other gram negative bacteria. *Biochim Biophys Acta* 1983; 737: 51-115.
11. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF et al. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 771-83.
12. Guidet B, Barakett V, Vasal T et al. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994; 106: 1194-201.
13. Doğanay M. Sepsis. Yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora* 1996; 1: 3-10.
14. Bauer KA, Cate H, Barzegar S et al. Tumor necrosis factor infusions have a prokoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 1989; 74: 165-72.
15. Calandra T, Gerain J, Heumann D. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value and interplay

- with other cytokines. *Am J Med* 1991; 91: 23–29.
16. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991; 163: 1177–1184.
  17. Levi M, Cate H, Poll T et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993; 270: 975–979.
  18. Poll T, Buller HR, Cate H. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322: 1622–1627.
  19. Saez- Llorens X, Mc Cracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497–508.
  20. Bone RC. Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1381–1389.
  21. Levi M, Cate HT. Disseminated Intravascular Coagulation. *The New Eng J of Med*. 1999; 19: 586–592.
  22. Hesselvik JF, Malm J, Dahback B et al. Protein C, Protein S and C4b binding protein in severe infections and septic shock. *Thromb. Haemost* 1991; 65: 126–129.
  23. Buller HR, ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989 Sep 11; 87 (3B): 44S–48S.
  24. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, et al. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III Study Group. *Am J Med* 1989 Sep 11; 87(3B): 53S–60S.
  25. Pizzo SV. Serpin receptor 1: a hepatic receptor that mediates the clearance of antithrombin III-proteinase complexes. *Am J Med* 1989 Sep 11; 87 (3B): 10S–14S.
  26. Blanco A, Guisasola JA, Solis P, et al. Fibronectin in meningococcal sepsis. Correlation with antithrombin III and protein C. *Acta Paediatr Scand* 1990 Jan; 79: 73–76.
  27. Brandtzaeg P, Sandset PM, Joo GB, et. al. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989 Aug 15 ;55: 459–470.
  28. Dickneite G, Paques EP. Reduction of mortality with antithrombin III in septicemic rats: a study of *Klebsiella pneumoniae* induced sepsis. *Thromb Haemost* 1993 Feb 1;69: 98–102
  29. Emerson TE Jr, Fournel MA, Redens TB, et al. Efficacy of antithrombin III supplementation in animal models of fulminant *Escherichia coli* endotoxemia or bacteremia. *Am J Med* 1989 Sep 11;87(3B): 27S–33S.
  30. Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, et al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990; 16: 121–124.
  31. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992 Mar; 101: 816–823.
  32. Strickland DK, Kessler CM. Biochemical and functional properties of protein C and protein S. *Clin Chim Acta*. 1987 Nov 30; 170: 1–23.
  33. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest*. 1988 May; 81: 1445–1454.
  34. Sheth SB, Carvalho AC. Protein S and C alterations in acutely ill patients. *Am J Hematol*. 1991 Jan;36: 14–19.
  35. Esmon CT, Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Comp PC. Anticoagulation proteins C and S. *Adv Exp Med Biol*. 1987; 214: 47–54.
  36. Doğanay M. Sepsiste klinik, tanı ve tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002; 2: 44–49.
  37. Leblebicioğlu H. Bakteremi, sepsis ve septik şok. Altıntop L, Karaaslan Y. *Acil El Kitabı*, MD yayıncılık, Ankara 2003; 159–170.
  38. Doğanay M. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları. Doğanay M, Ünal S. *Hastane İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp yayınevi*, Ankara 2003; 473–488.
  39. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 4; 188–192.
  40. Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. *Arch Intern Med* 1994 Apr;154: 841–49.
  41. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: etyolojisi ve mikrobiyolojik tanısı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:4; 182–187.

- 42.** Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993 Aug;119: 270-272.
- 43.** Klein OJ, Marcy MS. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*, Remington and Klein 3th. Philadelphia W.B. Saunder Company, 1990; 18: 601.
- 44.** Fışgın TN, Baykam N, Portakal AO, ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis ve SIRS Olgularında Prokalsitoninin Tanıdaki Rolü. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003; 3: 43-47.
- 45.** Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1472-1473
- 46.** Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAWA* 1995; 273: 117-123.
- 47.** Sharma VK, Dellinger RP. Recent developments in the treatment of sepsis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003 Feb; 12: 139-152.
- 48.** Pechlaner Ch Plasminogen activators in inflammation and sepsis. *Acta Med Austriaca* 2002; 29: 80-88.
- 49.** Hyvelin JM, Shan Q, Bourreau JP. Adrenomedullin: a cardiac depressant factor in septic shock. *J Card Surg* 2002 Jul-Aug;17: 328-335.
- 50.** Weigand MA, Bardenheuer HJ, Bottiger BW. Clinical management of patients with sepsis. *Anaesthesist* 2003 Jan; 52: 3-22.
- 51.** Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003 Jan; 31 (1 Suppl): S85-93.
- 52.** Ely EW, Laterre PF, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003 Jan; 31: 12-19.
- 53.** Morris PE, Light RB, Garber GE. Identifying patients with severe sepsis who should not be treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002 Dec; 184 (6A Suppl): S19-24.
- 54.** Laterre PF, Heiselman D. Management of patients with severe sepsis, treated by drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002 Dec; 184 (6A Suppl): S39-46.
- 55.** Rudis MI, Fish DN. Pharmacology, clinical efficacy, and safety of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2002 Dec; 22 (12 Pt 2): 182S-195S.
- 56.** Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 10; 699-710.
- 57.** Pastores SM. Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategy for severe sepsis. *Postgrad Med J* 2003 Jan; 79 (927): 5-10.
- 58.** Schein RM, Kinasevitz GT. Risk-benefit analysis for drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002 Dec; 184 (6A Suppl): S25-38.