



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA  
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ'NİN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Süleyman MEVLİTOĞLU**

**Antalya, 2014**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman MEVLİTOĞLU

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Oğuz DURSUN

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

Antalya, 2014

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013.04.0103.018 Proje No ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında ve asistanlık eğitimim süresinde her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Oğuz DURSUN'a,

Tezimin ortaya çıkmasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her türlü yardımı yapan Prof.Dr. Fırat KARDELEN ile Araş.Gör.Deniz ÖZEL'e,

Tezimin yapımında yardımlarını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.' ı çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen çalışmakta olan tüm uzman doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Mesleki hayatım boyunca sabır ve özveri ile daima beni destekleyen sevgili eşim Araş.Gör.Dr. Şenay MEVLİTOĞLU'na, bana hayatın gerçek anlamını öğreten kızım Dolunay'a, beni bu günlere getiren başta sevgili annem ve babam olmak üzere tüm aileme

*sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                   | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Kısaltmalar Dizini</b>                                                         | v                   |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                                            | vii                 |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                                            | ix                  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                           | 1                   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                          | 3                   |
| 2.1. Sepsis                                                                       | 3                   |
| 2.1.1. İnsidans                                                                   | 4                   |
| 2.1.2. Tanımlar ve klinik                                                         | 5                   |
| 2.1.2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu                                     | 6                   |
| 2.1.2.2. Sepsis                                                                   | 8                   |
| 2.1.2.3. Ağır sepsis                                                              | 8                   |
| 2.1.2.4. Septik şok                                                               | 8                   |
| 2.1.3. Sepsis etiyolojisi                                                         | 9                   |
| 2.1.4. Sepsis patolojisi                                                          | 10                  |
| 2.1.5. Tanı                                                                       | 10                  |
| 2.1.6. Tedavi                                                                     | 10                  |
| 2.2. Çoğul Organ Yetmezliği Sendromu                                              | 13                  |
| 2.2.1. Çocuklarda organ yetmezliği sendromu kriterleri                            | 14                  |
| 2.3. Kritik Hasta Çocukta Skorlamalar                                             | 15                  |
| 2.4. Kalp Hızı Değişkenliği                                                       | 19                  |
| 2.4.1. Kalp hızı değişkenliğinin tarihçesi ve klinik gelişimi                     | 19                  |
| 2.4.2. Otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemin etkileşimi                | 20                  |
| 2.4.3. Kalp hızı                                                                  | 21                  |
| 2.4.4. Otonom sinir sisteminin kalp hızı değişkenliği parametreleriyle etkileşimi | 21                  |
| 2.4.5. Kalp hızı değişkenliği parametreleri                                       | 23                  |
| 2.4.6. Kalp hızı değişkenliği ölçümü                                              | 23                  |
| 2.4.6.1. Zamana dayalı parametreler                                               | 24                  |
| 2.4.6.2. Frekansa dayalı parametreler                                             | 28                  |
| 2.4.7. Kalp hızı değişkenliği araştırılırken dikkat edilmesi gerekenler           | 31                  |
| 2.4.8. Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanımı                                 | 32                  |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                         | 35                  |

|                                                                       | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>4. BULGULAR</b>                                                    | 38                  |
| 4.1. Genel Verilerin Değerlendirilmesi                                | 38                  |
| 4.1.1. Sepsis grubu hastalarının değerlendirilmesi                    | 38                  |
| 4.1.2. ÇOYS gelişen hastaların değerlendirilmesi                      | 44                  |
| 4.1.2.1. Sepsis grubunda ÇOYS değerlendirilmesi                       | 44                  |
| 4.1.2.2. Exitus grubunda ÇOYS değerlendirilmesi                       | 45                  |
| 4.1.3. Yoğun Bakım Skorlamalarının değerlendirilmesi                  | 46                  |
| 4.1.3.1. Sepsis grubunda skorlamaların değerlendirilmesi              | 46                  |
| 4.1.3.2. ÇOYS grubunda skorlamaların değerlendirilmesi                | 47                  |
| 4.1.3.3. Exitus grubunda skorlamaların değerlendirilmesi              | 47                  |
| 4.1.4. Sağkalım sürelerinin hasta grupları arasında değerlendirilmesi | 48                  |
| 4.1.4.1. Sepsis grubunda sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi       | 48                  |
| 4.1.4.2. Çalışma grubu ÇOYS’da sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi | 48                  |
| 4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Değerlendirilmesi        | 49                  |
| 4.2.1. Çalışma grubu sepsis’de KHD parametrelerinin incelenmesi       | 49                  |
| 4.2.2. Çalışma grubu ÇOYS’da KHD parametrelerinin incelenmesi         | 53                  |
| 4.2.3. Çalışma grubu exitus’ta KHD parametrelerinin incelenmesi       | 55                  |
| 4.2.4. Hastaların 3. ve 7. gün KHD parametrelerinin karşılaştırılması | 55                  |
| 4.2.5. Sağlam hastalarla kontrollü karşılaştırma                      | 56                  |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                    | 58                  |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                                                    | 64                  |
| <b>7. ÖZET</b>                                                        | 66                  |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                                    | 68                  |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                   | 70                  |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                       |                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACCP/SCCM</b>      | American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine |
| <b>ARDS</b>           | Akut Respiratuvar Distres Sendromu                                      |
| <b>ASD</b>            | Atriyal Septal Defekt                                                   |
| <b>ASDNN</b>          | 5 dakikalık Normal-Normal aralıkların standart sapmalarının ortalaması  |
| <b>ATS</b>            | American Thoracic Society                                               |
| <b>BOS</b>            | Beyin Omurilik Sıvısı                                                   |
| <b>ÇOYS</b>           | Çoğul Organ Yetmezliği Sendromu                                         |
| <b>DIK</b>            | Dissemine İntravasküler Koagülasyon                                     |
| <b>DKB</b>            | Diastolik Kan Basıncı                                                   |
| <b>EAA</b>            | Eğri Altında Kalan Alan                                                 |
| <b>ECMO</b>           | Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu                                  |
| <b>EKG</b>            | Elektrokardiyografi                                                     |
| <b>ESICM</b>          | European Society of Intensive Care Medicine                             |
| <b>FFT</b>            | Fast Fourier Transform                                                  |
| <b>GKS</b>            | Glaskow Koma Skalası                                                    |
| <b>HF</b>             | Yüksek Frekans                                                          |
| <b>IVI</b>            | İntra Venöz İnfüzyon                                                    |
| <b>KGDZ</b>           | Kapiller geri dolum zamanı                                              |
| <b>KHD</b>            | Kalp Hızı Değişkenliği                                                  |
| <b>KTa</b>            | Kalp Tepe Atımı                                                         |
| <b>KVS</b>            | Kardiyovasküler Sistem                                                  |
| <b>LF</b>             | Düşük Frekans                                                           |
| <b>MF</b>             | Orta Frekans                                                            |
| <b>ms<sup>2</sup></b> | Milisaniye kare                                                         |
| <b>MI</b>             | Miyokard İnfarktüsü                                                     |
| <b>NE</b>             | Norepinefrin                                                            |
| <b>nHF</b>            | Normalize edilmiş yüksek frekans                                        |
| <b>nLF</b>            | Normalize edilmiş düşük frekans                                         |
| <b>NN</b>             | Normal-Normal                                                           |
| <b>NN50</b>           | 50 saniyeden fazla olan Normal-Normal aralığı sayısı                    |

|                         |                                                                                     |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>nu</b>               | Normalize edilmiş ünite                                                             |
| <b>OSS</b>              | Otonom Sinir Sistemi                                                                |
| <b>PELOD</b>            | Pediatric Logistic Organ of Dysfunction Score                                       |
| <b>PIM-2</b>            | Pediatric Index of Mortality-2                                                      |
| <b>PRISM-3</b>          | Pediatric Risk of Mortality-3                                                       |
| <b>ÇYBÜ</b>             | Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi                                                           |
| <b>SD</b>               | Standart Deviasyon                                                                  |
| <b>OSS</b>              | Otonom Sinir Sistemi                                                                |
| <b>PNL</b>              | Polimorf nüveli lökosit                                                             |
| <b>pNN50</b>            | 50 saniyeden uzun olan Normal-Normal aralık sayısının toplama oranı                 |
| <b>MS</b>               | Milisaniye                                                                          |
| <b>ROC</b>              | Receiver Operating Characteristic                                                   |
| <b>TRR</b>              | Atfedilen Risk                                                                      |
| <b>RRT</b>              | Renal Replasman Tedavisi                                                            |
| <b>SaO<sub>2</sub></b>  | Oksijen Saturasyonu                                                                 |
| <b>ScvO<sub>2</sub></b> | Santral Venöz Oksimetri                                                             |
| <b>SDANN</b>            | 5 dakikalık kayıtlardaki Normal-Normal aralıkların ortalamasının standart sapması   |
| <b>SDNN</b>             | Normal-Normal aralıkların standart sapması                                          |
| <b>SDNNİ</b>            | 5'er dakikalık Normal-Normal aralıkların standart sapmalarının aritmetik ortalaması |
| <b>SIRS</b>             | Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu                                                |
| <b>SIS</b>              | Surgical Infection Society                                                          |
| <b>SKB</b>              | Sistolik Kan Basıncı                                                                |
| <b>SPD</b>              | Sempatoparasempatik Denge                                                           |
| <b>TTP</b>              | Trombotik Trombositopenik Purpura                                                   |
| <b>ULF</b>              | Ultra düşük frekans                                                                 |
| <b>VLF</b>              | Çok düşük frekans                                                                   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                                                                          | <b><u>Sayfa</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Septik Şok                                                                                                              | 9                   |
| 2.2. Surviving Sepsis Algoritması                                                                                            | 12                  |
| 2.3. Kalp Hızı Değişkenliği kayıt örneği                                                                                     | 24                  |
| 4.1. Çalışma değerlendirme şeması                                                                                            | 39                  |
| 4.2. Çalışma S1(n=26), S2(n=19) ve Kontrol S (n=66) gruplarının organ yetmezliklerine göre karşılaştırılmaları               | 45                  |
| 4.3. Çalışmaya katılan hastaların yatıştaki organ yetmezliği                                                                 | 45                  |
| 4.4. Exitus olan hastaların yatıştaki organ yetmezlik yüzdeleri ve exitus olmayan hastalara oranla istatistiksel p değerleri | 46                  |
| 4.5. SDNN için S grubu sonuçları                                                                                             | 51                  |
| 4.6. SDANN için S grubu sonuçları                                                                                            | 51                  |
| 4.7. RMSSD için S grubu sonuçları                                                                                            | 51                  |
| 4.8. SDNNi için S grubu sonuçları                                                                                            | 51                  |
| 4.9. NN50 için S grubu sonuçları                                                                                             | 51                  |
| 4.10. pNN50 için S grubu sonuçları                                                                                           | 51                  |
| 4.11. Ti için S grubu sonuçları                                                                                              | 51                  |
| 4.12. Di için S grubu sonuçları                                                                                              | 51                  |
| 4.13. Li için S grubu sonuçları                                                                                              | 52                  |
| 4.14. LF için S grubu sonuçları                                                                                              | 52                  |
| 4.15. HF için S grubu sonuçları                                                                                              | 52                  |
| 4.16. nLF için S grubu sonuçları                                                                                             | 52                  |
| 4.17. nHF için S grubu sonuçları                                                                                             | 52                  |
| 4.18. nLF/nHF için S grubu sonuçları                                                                                         | 52                  |



## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                       | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Yaşa göre vital bulgular ve laboratuvar değerleri                    | 7                   |
| 2.2. ÇOYS Kriterleri                                                      | 14                  |
| 2.3. Çeşitli çalışmalarda ÇOYS'daki organ yetmezlikleri sıklıkları        | 15                  |
| 2.4. Organ yetersizliği ile ölüm arasındaki ilişki                        | 15                  |
| 2.5. PRISM kriterleri                                                     | 15                  |
| 2.6. PELOD kriterleri                                                     | 17                  |
| 2.7. PIM-2 kriterleri                                                     | 18                  |
| 2.8. Kalp Hızı Değişkenliği'nin zaman alanlı parametreleri                | 27                  |
| 2.9. Frekans ile zaman bağımlı parametrelerin korelasyonları              | 30                  |
| 2.10. Kalp Hızı Değişkenliğinin frekans ölçütleri                         | 31                  |
| 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının demografik verileri                     | 40                  |
| 4.2. Gruplar arasında muayene bulgularının karşılaştırılması              | 41                  |
| 4.3. Hastaların yatış öncesindeki tanılarının dağılımı                    | 42                  |
| 4.4. Hastaların yatış tanılarının dağılımı                                | 43                  |
| 4.5. Hastaların 1.gün kan kültür sonuçlarının dağılımı                    | 43                  |
| 4.6. Hastaların 1. gün idrar kültür sonuçlarının dağılımı                 | 43                  |
| 4.7. Hastaların 1.gün trakeal kültür sonuçlarının dağılımı                | 44                  |
| 4.8. Hastaların 1. gün beyin omurilik sıvısı kültür sonuçlarının dağılımı | 44                  |
| 4.9. Hastaların 1.gün postero-anterior akciğer grafilerinin yorumları     | 44                  |

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                                                             | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 4.10. S, Ç, E gruplarında PELOD, PIM-2 ve PRISM-3 skorlarının değerlendirilmesi                                                                                 | 48                  |
| 4.11. S, Ç, E gruplarında PELOD, PIM-2 ve PRISM-3 skorlarının eşik değerinin saptanması                                                                         | 48                  |
| 4.12. Kontrol S, Çalışma S-1 ve Çalışma S-2’li hasta grupları içerisindeki KHD parametrelerinin ortanca ile ortalama değerleri                                  | 50                  |
| 4.13. Kontrol S, Çalışma S-1 ve Çalışma S-2 grupları KHD parametrelerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması                                                | 50                  |
| 4.14. Çalışma ve Kontrol Ç’nin KHD parametrelerinin ortancası, ortalaması ve p değerleri                                                                        | 53                  |
| 4.15. Organ sistem yetmezliklerine göre hastaların KHD parametrelerinin ortancası, ortalaması ve aralarındaki istatistiksel ilişki                              | 54                  |
| 4.16. Çalışma ve Kontrol E’nin KHD parametrelerinin ortancası, ortalaması ve aralarındaki ilişki                                                                | 55                  |
| 4.17. 3.gün Kontrol ve Çalışma S durumlarına göre, başvuru anındaki Kontrol S hastalarının ilk günlük KHD verilerinin karşılaştırılması                         | 56                  |
| 4.18. Başvuru anında Kontrol ve Çalışma S durumlarına göre, 3. gününde Kontrol S olarak değerlendirilen hastaların 3.gün KHD parametrelerinin karşılaştırılması | 56                  |
| 4.19. Çalışma S ile Kontrol X hastalarının KHD parametrelerinin karşılaştırılması                                                                               | 57                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakımlarda enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Sepsis, antibiyoterapideki ilerlemelere, yeni tanı ve tedavi rehberleri geliştirilmesine rağmen özellikle şok ve çoğul organ yetmezliği sendromu (ÇOYS) ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir klinik tablodur (2). Bu nedenle sepsiste erken tanı ve tedavi yaşamsaldır. Sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlamalara ve değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle 2001 yılında uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmıştır. ACCP/SCCM, ATS, ESICM ve SIS'in katıldığı konferansta 1992 tanımları geçerli kalmakla birlikte klinik çalışmalara alınan hastaları daha iyi tanımlamak ve sınıflamak amacıyla bazı eklemeler yapılmıştır (1,3). 2005 yılında tanımlamalar yeniden düzenlenmiştir (4).

Sepsis tanısının ivedilikle konulup, tedaviye başlanması ile iyi prognoz arasında korelasyon vardır. Bundan dolayı tanı amacıyla kullanılan çok sayıda test geliştirilmiştir (5,6).

Bu genel klinik ve laboratuvar parametrelerinin sepsisin erken tanısındaki değerleri kısmen daha düşük olduğundan, SIRS'da erken bir belirtecin bulunmasına gereksinim vardır. Ayrıca, yeni parametreler, pro- ya da anti-inflamatuvar tedavilerden fayda görebilecek sepsisli hasta gruplarının tanımlanmasında da yararlı olabilir.

Sepsis ve ÇOYS'un ağırlık derecesiyle kalp hızı değişkenliği (KHD) arasında bir ilişki olup olmadığı yetişkin yaş grubunda araştırılmıştır. OSS'deki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirme ve OSS'deki değişikliklere kardiyovasküler yanıtı araştırmada KHD yararlı bir yöntemdir (7).

Zaman içerisindeki sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan KHD, kardiyak otonomik aktivitenin noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlar (7). Kardiyak otonomik fonksiyonlar çeşitli hastalıkların seyri sırasında bozulmaktadır. Sinüs düğümü üzerindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan KHD, kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kalp hızı kardiyak otonomik aktiviteden birincil düzeyde etkilenmektedir. Parasempatik aktivite kalp hızını yavaşlatırken, sempatik aktivite

arttırmaktadır. Zaman tabanlı ve frekans tabanlı parametreler kullanılarak sempatik ve parasempatik sistem hakimiyetinin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (7). KHD'nin azalması sempatik sistemin baskın olduğunu, aritmi ve ani ölüm riskinin artmış olduğunu düşündürmektedir (8).

KHD analizi, seçilmiş hasta popülasyonlarında mortalite riskini belirlemede ve otonomik uyarılara sinoatriyal yanıtları değerlendirmede yararlı bilgiler sunmaktadır. Deprese olmuş KHD'nin klinik önemi; akut miyokard infarktüsü sonrası ani ölüm riskini belirlemede, diyabetik nöropatide gösterilmiştir. Ancak, KHD analizlerinin kardiyovasküler alanda rutin olarak kullanılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır (9,10,11).

Yetişkinlerde sepsis veya ÇOYS ile KHD arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda KHD'nin sepsis ve ÇOYS mortalite ve morbiditesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (12,13,14,15). Bununla birlikte literatürde sepsisin en son tanımlanan hali, ÇOYS ve exitus durumlarına göre pediatrik yaş grubunda KHD arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamaktadır.

Bu çalışmada, ÇYBÜ'ye yatırılarak takip edilen hastalarda sepsis, ÇOYS ve exitus durumlarına göre KHD'nin tanısal ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastalık şiddeti ve beklenen mortalite PELOD, PIM-2 ve PRISM-3 gibi standart skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis

Sepsis; bir çok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere neden olan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve çoğul organ yetmezliğine neden olabilen öldürücü bir enfeksiyon hastalığıdır. Sık karşılaşılan ve yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada YBÜ'lerindeki yatışların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1).

Yoğun bakımlarda enfeksiyon önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis, septik şok gelişimi söz konusu olabilir. Sepsis bir hastalık olmaktan ziyade sendromdur. Ciddi sepsis, septik şok ve çoğul organ yetmezliği gibi sepsisin ilerlemesi ile ortaya çıkan durumlar, sepsise yol açan temel bozukluğun süregelen olarak ilerlemesi sonucu gelişir. Patofizyolojik bozukluk, başlangıçtaki hasar bölgesinden uzakta bulunan organlarda da gelişen, enfeksiyona konağın kontrol altına alınamamış jeneralize bir inflamatuvar yanıtıdır ve endojen mediyatörlere bağlı olarak gelişir (1). SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) adı ile bilinen bu jeneralize inflamatuvar yanıt son organ işlev bozukluğu ve/veya yetmezliği ile sonuçlanabilir. Sepsis ilerledikçe, organ işlev bozuklukları eklendikçe mortalite ve morbidite de artmaktadır (2). Bu nedenle sepsis tanısının olabildiğince erken konulması önemlidir. Şok veya organ işlev bozukluğu gelişmeden tanı konulması, enfeksiyon kaynağının hızla araştırılmasına, antibiyoterapiye erken başlanmasına, drenaj ve debridmanın erken yapılmasına olanak sağlar. Açıktır ki sepsis ve ilişkili durumlarda, yatak başında hızlı tanı konulmasında yardımcı olacak, herkes tarafından kabul görmüş tanı yöntem ve kriterlerine gereksinim vardır. Bu tip kriterler aynı zamanda, epidemiyolojik çalışmalar ve diğer araştırmalarda hastaların çalışmaya kabul edilmesinde standardizasyonun sağlanması açısından da gereklidir.

### 2.1.1. İnsidans

Sepsis epidemiyolojisinde en önemli faktörlerden biri yaştır. Yaş ile sepsis görülme sıklığı arasında ters bir ilişki vardır. Çocukluk çağı sepsisinde insidans 0.56/1000 iken süt çocukluğu döneminde insidans 56/1000'lerde seyretmektedir (16). Altta yatan hastalık, enfeksiyon etkeni, enfeksiyonun bulaştığı yer diğer önemli faktörlerdir. Amerika Birleşik Devletler'inde yılda 751.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü tahmin edilmekte, 215.000'inin ölümle sonuçlandığı düşünülmektedir (17). Ülkemizde sepsis insidansı ve mortalitesi ile ilgili yeterli veri yoktur. Hacettepe Üniversitesi'nde 1983-1989 yılları arasında yapılan bir çalışmada, hastanede yatan hastalar arasında gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak bulunmuştur (18). Son yıllarda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, sepsise yatkın hastaların yaşam süresinin uzaması, yoğun immüsupresif tedavi kullanımındaki artış, kemoterapi ve radyasyon tedavilerinin artması, intravenöz ve üriner kateterler gibi invaziv aletlerin artmış kullanımı, sepsis tanımının değişmiş olması gibi nedenlerle sepsis sıklığı artmaktadır.

Sepsis, çocuklarda hala önemli ölüm nedenleri arasındadır. Mortalite; 1966 yılında % 97 iken; 1990'lı yılların başından itibaren agresif sıvı tedavisinin uygulanmaya başlanmasıyla birlikte, 1995 yılında % 9'a düşmüştür. Antibiyotik tedavisindeki, erken tanı olanaklarındaki, yoğun bakım alanındaki gelişmeler ve sepsis patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması bu oranı azaltmışsa da erken ve agresif sıvı tedavisi mortalitenin azaltılmasında çok daha etkili bir yere sahiptir. Pittsburg'dan 2003 yılında bildirilen rakamlara göre önceden sağlıklı çocuklarda sepsise bağlı mortalite % 2 iken, kronik hastalıklı çocuklarda % 12 bulunmuştur (19). İtalya'da 2008 yılında yapılmış prospektif çok merkezli bir pediatrik çalışmada ağır sepsis ve septik şok mortalitesi sırasıyla % 17.7 ve % 50.8 olarak belirlenmiştir (19). Uluslararası literatürde ağır sepsis mortalitesi %30-50 arasında bulunmaktadır. Ülkemizde sepsis mortalitesi üzerine yapılan geniş kapsamlı çalışmalar bulunmasa da yapılan sepsis araştırmalarında bildirilen mortalite oranları bu sayıların oldukça üzerinde seyretmektedir (18). Ağır sepsis hastalarında mortalite ile yetersizlik gelişen organların sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

### 2.1.2. Klinik ve tanımlamalar

Sepsise eşlik eden klinik tabloyu ilk kez, M.Ö. 400 yılında tanımlayan Hippocrates, “Akut bir hastalıkta ekstremitelerin soğuması kötü bir belirtidir” ifadesini kullanmıştır (2).

Şok; fizyolojik durum temel alınarak kompanse veya dekompanse olarak ikiye ayrılır (21).

Kompense şok; yetersiz doku ve organ perfüzyonu belirti ve bulguları görülmesine rağmen (örneğin; laktik asidoz, oligüri, bilinç değişiklikleri) sistolik kan basıncının (SKB) normal sınırlar arasında olması durumudur. Şokun erken dönemlerinde taşikardi, hafif takipne, kapiller geri dolum zamanının (KGDZ) uzaması gibi bulgular ortaya çıkar. Bunlar kardiyak debiyi arttırmak veya beyin, kalp, böbrekler gibi yaşamsal organları korumak için şoku kompanse etmeye yönelik devreye giren mekanizmaların sonucudur. Sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu salınan katekolaminler ile kalp hızı ve sistemik vasküler direnç artar. Böylelikle başlangıçta kan basıncı normaldir. Şok devam ettikçe kompensatuvar mekanizmalar doku düzeyinde artmış metabolik ihtiyacı karşılamakta yetersiz kalır. Doku iskemisi sonucu laktik asit birikir, vazoaaktif ve enflamatuvar mediatörlerle mikro dolaşım bozulmaya başlar. Dekompense şok, şok bulgularına hipotansiyonun da eşlik etmesidir. Görüldüğü gibi şok, dinamik bir süreçtir. Çocuklar, yetişkinlerden farklı olarak yüksek sistemik vasküler direnç ve vazoaaktif kapasiteleri sayesinde, kan basıncını uzunca süre normal aralıkta tutabilir. Hipotansiyon, çocuklarda şokun geç bir bulgusudur ve kötü prognoz göstergesidir. Şokun evreleri ilerledikçe, mortalitesi de artar. Ağır şokun mortalitesi, erken ve henüz tüm bulguları ortaya çıkmamış şoka göre 10 kat daha fazladır (21).

Hemodinamik bulgulara göre çocuklarda şok, üç olası kardiyovasküler (KVS) bozukluk durumu ile ortaya çıkabilir.

1-Hiperdinamik durum; (yüksek kardiyak debi, düşük sistemik vasküler direnç ile): Klasik olarak ‘Sıcak Şok’ olarak tanımlanır. Septik şokun erken dönemleri bu şekilde bulgu verebilir.

2-Hipodinamik durum; (düşük kardiyak debi ve düşük sistemik vasküler direnç ile)

3-Hipodinamik durum; (düşük kardiyak debi ve yüksek sistemik vasküler direnç, klasik olarak ‘soğuk şok’ olarak tanımlanır): Hipovolemik şok, genellikle bu şekilde ortaya çıkar (21).

Yapılan çalışmalar, şokta düşük kardiyak debisi olan çocukların daha yüksek mortalite riskine sahip olduğunu ortaya koymaktadır (22).

Septik şokta görülen patofizyolojik değişiklikler;

- Artmış vasküler / kapiller geçirgenlik,
- Patolojik vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon,
- İntravasküler koagülasyon ve fibrinolizis bozukluğu,
- Miyokard disfonksiyonu.

SIRS’a yol açan etken ister gram-negatif isterse gram-pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olan bu durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir. Erken tanı için yüksek risk gruplarında daha dikkatli olunmalıdır (5,23,24).

Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği ve Yoğun Bakım Topluluğu (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)) 1992 yılında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarını yayınlamıştır (1).

Yakın zamanda yapılmış olan sepsis çalışmaları, sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 2001 yılında uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmıştır. ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), and Surgical Infection Society (SIS)’nin katıldığı bu konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli kalmakla birlikte klinik çalışmalara alınan hastaları daha iyi tanımlamak ve sınıflamak amacıyla bazı eklemeler yapılmıştır (3). 2005 yılında tanımlamalar yeniden düzenlenmiştir (4). En son tanımlamalar aşağıda sunulmuştur.

#### **2.1.2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)**

Sepsisteki gibi enfeksiyöz olaylara karşı veya yanık, pankreatitteki gibi enfeksiyon dışı durumlarda vücudun oluşturduğu immün yanıtlar dizisidir. Anormal vücut ısısı veya lökosit sayısı kriterlerinden en az birisinin olması



şartıyla SIRS tanısı için aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin hastada bulunması gerekir.

SIRS Tanı Kriterleri:

**1. Vücut ısısı;** rektal ölçümde vücut ısısının  $>38.5^{\circ}\text{C}$  ya da  $<36^{\circ}\text{C}$  olması,

**2. a) Taşikardi;** eksternal uyarı, kronik ilaçlar veya ağrılı uyaran olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre  $>2$  Standart Sapma (SD)'nin üzerinde olması ya da 30 dakika - 4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı,

**b) Bradikardi;** bir yaş altı için vagal uyarı, beta blokör kullanımı ya da konjenital kalp hastalığı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre 10 persentilin altında olması ya da 30 dakika boyunca açıklanamayan kalp hızında devamlı azalma,

**3. Solunum Sayısı;** yaşa göre  $>2$  SD'nin üzerinde olması ya da nöromüsküler hastalık veya anestezi sonrası olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacının olması,

**4. Lökosit Sayısı;** yaşa göre düşük (kemoterapi nedenli olmadan) ya da yüksekliği veya immatür polimorf nüveli lökosit (PNL) sayısının %10'un üzerinde olmasıdır.

Yaşa göre 5. ve 95. persentildeki vital bulgular ve lökosit değerleri tablo 2.1.'de verilmiştir (4).

**Tablo 2.1** Yaşa göre vital bulgular ve laboratuvar değerleri (25)

| Yaş       | Kalp Hızı/dk |            | Solunum Sayısı/dk | Lökosit sayısı $\text{mm}^3$ |          | SKB (mmhg) |
|-----------|--------------|------------|-------------------|------------------------------|----------|------------|
|           | Taşikardi    | Bradikardi |                   | Lökositoz                    | Lökopeni |            |
| 0-7gün    | $>180$       | $<100$     | $>50$             | $>34$                        | -        | $>65$      |
| 1-4 hafta | $>180$       | $<100$     | $>40$             | $>19,5$                      | $5>$     | $>75$      |
| 1-12 ay   | $>180$       | $<90$      | $>34$             | $>17,5$                      | $5>$     | $>100$     |
| 1-5 yaş   | $>140$       | -          | $>22$             | $>15,5$                      | $6>$     | $>94$      |
| 6-12 yaş  | $>130$       | -          | $>18$             | $>13,5$                      | $>4,5$   | $>105$     |
| 13-18 yaş | $>110$       | -          | $>14$             | $>11$                        | $>4,5$   | $>117$     |

### 2.1.2.2. Sepsis

Sepsis, kanıtlanmış enfeksiyon ya da klinik olarak şüphelenilmiş enfeksiyon varlığında SIRS bulunmasıdır.

**Enfeksiyon:** Steril olması gereken yerlerde mikroorganizma olması ya da mikroorganizma olan yerde inflamasyon oluşması olarak ifade edilebilir. Konağın inflamatuvar cevabının olması şart değildir. Semptomatik, asemptomatik, subklinik olabilir.

**Bakteriyemi:** Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Virüs (viremi), mantar (fungemi), parazit (parazitemi) ve diğer patojenlerin kanda bulunması, benzer şekilde ifade edilebilir.

**Kanıtlanmış enfeksiyon:** Hasta örneğinden yapılan kültürde, gram boyama, doku boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ya da diğer bilinen yöntemlerin sonucunda bir patojenin objektif olarak tanımlanmış olması.

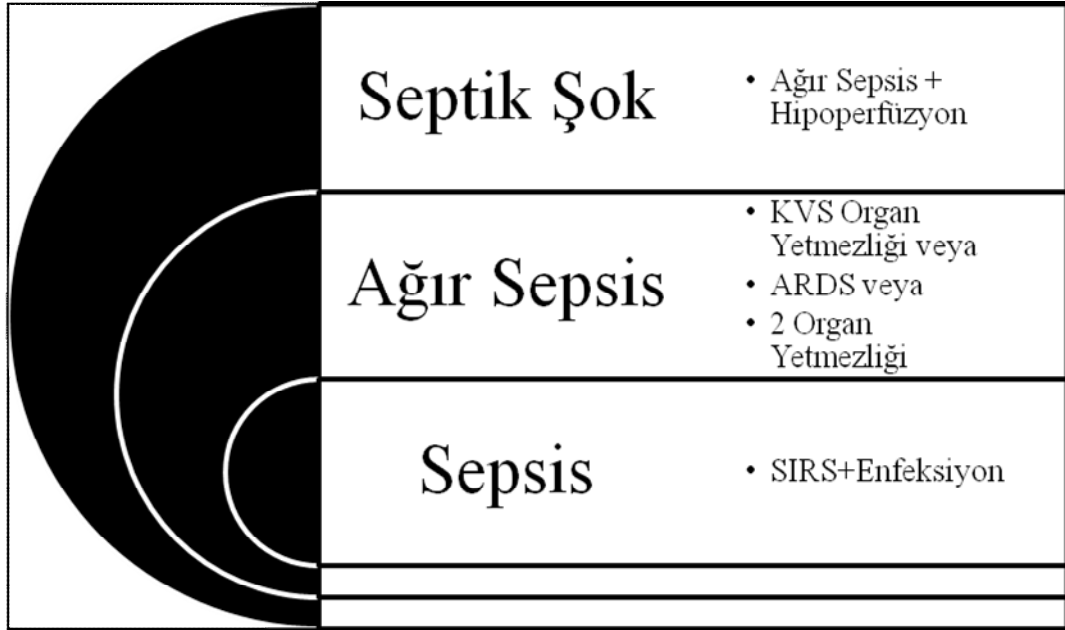
**Şüphelenilmiş enfeksiyon:** Bir enfeksiyonun varlığını düşündürecek oldukça güçlü klinik bulguların gözlenmesidir. Hemodinamik bozukluk eşliğinde peteşi ve purpura; lökositoz ve akciğer infiltrasyonu eşliğinde ateş, öksürük, hipoksemi olması; perfore bağırsak varlığında ateş, lökositozla beraber karın şişkinliği olması gibi klinik tablolar örnek olarak verilebilir.

### 2.1.2.3. Ağır sepsis

Kardiyovasküler organ disfonksiyonu veya akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) veya iki ve daha fazla diğer organ disfonksiyonu ile seyreden sepsis olarak tanımlanır.

### 2.1.2.4. Septik şok

Sepsisi olan bir hastada başka bir nedenle açıklanamayan ve yeterli sıvı tedavisine rağmen hayati organların metabolik gereksinimlerinin karşılanamadığı perfüzyon bozukluğuna neden olan kardiyovasküler disfonksiyondur. Çocuklarda vasküler tonus daha uzun süre korunabildiğinden, hipotansiyon gelişmeden çok önce şok tablosu var olabilir. Bu nedenle taşikardi ile birlikte seyreden hipoperfüzyon da çocuklarda septik şok olarak tanımlanır (26). Çocuklarda hipotansiyon çok geç bir bulgu olduğu için varlığı son derece ağır bir tabloyu ifade eder.



Şekil 2.1 Septik Şok

### 2.1.3. Sepsis etiyolojisi

Çocuğun yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastane kaynaklı olması, çocuğun immun durumu, enfeksiyonun yeri ve altta yatan hastalığa göre etiyoloji değişir. Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsisin en sık görülen etkenleri *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* tip B, *Neisseria Meningitis*' dir. *Staphylococcus Aureus*, A grubu Streptokoklar ve *Salmonella* türleri daha az görülen etkenlerdir(25).

Hastanede kazanılmış sepsislerde etkenler, hastanın yattığı hastaneye ve hastane içinde bulunduğu üniteye, hastanın primer hastalığına ve yapılan girişimlere göre farklılık gösterir. En sık karşılaşılan etkenler Koagülaz Negatif Stafilokoklar, *Staphylococcus Aureus*, Enterokoklar, *Pseudomonas Aeruginosa*, *K. Pneumoniae*, *Acinetobacter* türleri ve *Kandida* türleridir (25).

Altta yatan hastalığa ve enfeksiyon bölgesine göre de etkenler şöyle sıralanabilir: Dalağı olmayan veya dalak fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda *S. Pneumoniae* ve *Salmonella* türleri; kompleman sisteminde eksikliği olan hastalarda Meningokok; nefrotik sendromu olan hastalarda *S. Pneumoniae*; nötropenik hastalarda gram negatif bakteri (*P.Aeruginosa*, *E. Coli*, *K.*

Pneumoniae), gram pozitif bakteri (Koagülaz Negatif Stafilokoklar, hemolitik Streptokoklar) ve mantar (Kandida) sepsislerinin sıklığı artmıştır (25).

#### **2.1.4. Sepsis patolojisi**

Sepsis triadı; sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizisdir. Sepsis ve septik şokta meydana gelen patofizyolojik olayların temelinde, vücuda giren mikroorganizmaların ve bileşenlerinin vücudun doğal bağışıklık sistemini harekete geçirmesi yatmaktadır (27). Vücut, zaten patolojik bir durum olan enfeksiyona patolojik bir yanıtla karşılık vermektedir.

#### **2.1.5. Tanı**

Sepsiste tanı klinikle konur. Ayrıntılı fizik muayene ve anamnez takip ve tedavide önemlidir. Pediatrik septik şokun % 60'ında kalp debisi düşük, sistemik damar direnci yüksek (soğuk şok ); % 20 vakada kalp debisi yüksek, sistemik damar direnci düşük (sıcak şok); % 20' sinde kalp debisi de sistemik damar direnci de düşüktür (soğuk şok) (21,24).

Laboratuvar tanı koymak için yardımcıdır, kesin tanıyı koydurmaz. Sepsis düşünülen hastalardan kan kültürü, idrar kültürü, ishali varsa dışkı kültürü, fokal enfeksiyon odağı varsa buralardan kültürler (periton, plevra, abse gibi), santral sinir sistemi enfeksiyon bulguları varsa BOS ve mevcutsa kateter kültürleri alınmalıdır. Kültür sonucu beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. En iyi koşullarda septik şoklu hastaların % 40' ında etken izole edilebilmiştir (5,6).

Bakteriyemi tanısında, etkenin gösterilmesine yönelik direk tanı testleri veya klinik tablonun seyriyle ilgili çeşitli immünolojik proteinlerin gösterilmesine yönelik spesifik olmayan testler de kullanılabilir.

#### **2.1.6. Tedavi**

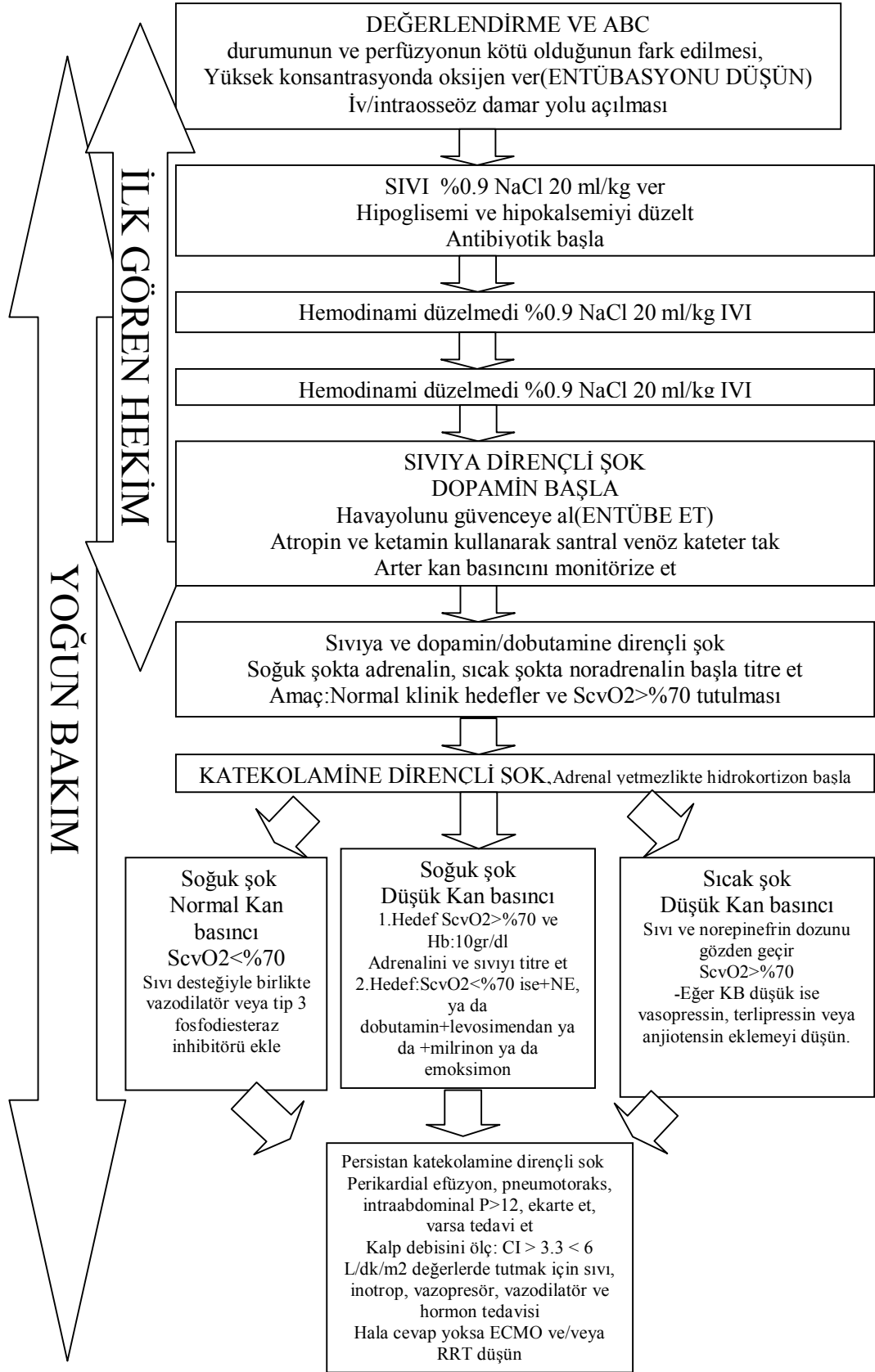
2003 yılında enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım konularında dünyada önde gelen 11 bilimsel kuruluş, 'Surviving Sepsis Campaign' ismi ile klinik uygulamalara ait bir kılavuz yayınladılar. Geçtiğimiz son on yılda patofizyolojinin daha iyi anlaşılması ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte sepsisten sağ kalımı arttırmak için 2004 yılında yeni bir rehber oluşturulmuştur (27). Bu tedavi rehberi 2008 yılında tekrardan düzenlenmiştir (28). Son

güncellemeyle birlikte ‘erken hedefe yönelik tedavi kavramı’ geliştirilmiştir. Hemodinamik dengelerin sağlanması, replasman tedavileri ve monitörizasyon tedavinin ana prensipleridir. Rehberine uygun tedavi edildiğinde toplum kaynaklı sepsiste mortalitenin % 1-3, hastane kaynaklı sepsiste % 7-10 düzeyine geldiği görülmüştür (28).

Sepsiste antibiyotik seçimi çoğu kez ampirik olarak yapılır. Başlangıç ampirik tedavi; fokal enfeksiyon odağına, hastanın yaş grubuna, risk faktörüne, o bölge ve hastanenin mikroorganizma profiline ve antibiyotik direnç durumuna göre planlanır. Münkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce gereken kültür örnekleri alınmış olmalıdır.

Antibiyotik tedavisinin erken başlanması mortalite üzerine etkisi vardır (26,29). İlk bir saat içinde antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Uygun olmayan antibiyotik seçiminin, mortaliteyi %40’a varan oranlarda artırabileceği bilinmektedir.

Sepsiste tedavi yaklaşımı özetle Şekil 2.2’de sunulmuştur.



**Şekil 2.2.** Surviving Sepsis algoritması(20)

## 2.2. oğul organ yetmezliği sendromu (OYS)

ÇYBÜ'lerinde görölen OYS ile ilgili ilk yayın 1986 yılında Kanada'dan Proulx tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada OYS görölme sıklığı %27 ve mortalite oranı %54 olarak belirtilmiştir (30). Bu yayın ve izleyen yayınlarda 2 tip OYS'un olduğu gözlemlenmiştir. OYS, yatışın ilk yedi günü içerisinde görölüyorsa ve organ yetmezlikleri aynı anda başlamış ise birincil (primer), yatıştan 7 gün sonra gelişiyorsa veya 7 günden önce gelişen organ yetersizlikleri farklı günlerde ortaya çıkmışsa ikincil (sekonder) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca ikincil OYS'da, OYS teşhisinin konulması ve maksimum organ yetersizliğinin geliştiği zaman arasında 72 saatten fazla süre olması koşulu da bulunmaktadır (30).

OYS'un oluşması için tetikleyici bir olay gerekmektedir. Her ne kadar sepsis OYS'da en önemli tetikleyici faktör gibi gözükse de, kritik hasta çocukların yarısından fazlasında sepsis, OYS'un tetikleyici faktörü olarak bulunamamıştır. Gelişmiş ölkelerde, mortalite oranları OYS'un ve sepsisin birlikte göröldüğü durumlarda, OYS'un tek başına göröldüğü durumlara kıyasla farklı bulunmamıştır. Bunun tersine, gelişmekte olan ölkelerde ise sepsis ve OYS'un bir arada olduğu çocuklarda mortalite daha yüksektir. Bu farklılık, hastaların aşılarının tam olmamasından ve malnütrisyonndan dolayı bağışıklık sisteminin etkilenmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Buna ek olarak acil yardım ve ambulans sisteminin gelişmemiş olması da canlandırmanın gecikmesine neden olmakta ve sepsisli çocuklarda OYS oranını artırmaktadır (31,32).

Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000); mortalite ve OYS'un oluşmasında bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. OYS'da endotel aktivitesindeki bozukluğa bağlı olarak trombositlerin endotel yüzeyinde pıhtı oluşturması trombositopeniye neden olur. Trombositopeni ile ilişkili OYS sonucu ölen çocukların % 85'inin kemik iliği hiperselüler bulunmuş ve mikrodolaşımda trombosit ve fibrin pıhtıları gözlenmiştir (Trombocytopenia associated multiple organ failure – TAMOF). Trombositopeni ile ilişkili OYS'da %20 DIK, %80 TTP saptanmıştır (33).

### 2.2.1. Çocuklarda organ etmezliği sendromu kriterleri

**Tablo 2.2. ÇOYS Kriterleri (26)**

---

#### **a) Kardiyovasküler Sistem**

- Bir saat içinde  $\geq 40$  ml/kg izotonik sıvı verilmesine rağmen;
  - Yaşa göre kan basıncının 5. persentilin altında olması ya da SKB'nın yaşa göre 2 SD'nin altında olması ya da,
  - Normal kan basıncını sağlamak için vazoaaktif ilaç gerekliliği (dopamin  $> 5$  mcg/kg/dk ya da herhangi bir dozda dobutamin, epinefrin ya da norepinefrin perfüzyonu) ya da,
  - Aşağıdakilerden ikisinin olması
    - Açıklanamayan metabolik asidoz; baz açığı  $> 5$  mEq/L üzerinde olması,
    - Arteriyel laktatın normalin üst limitinin 2 katından fazla artması,
    - Oligüri: Büyük çocuklarda idrar çıkışının  $< 0.5$  ml/kg/saat;  
Süt çocuğunda  $< 1$  ml/kg/saat olması,
    - Kapiller geri dolum zamanı  $> 5$  sn üzerinde olması,
    - Rektal ısı ile periferden ölçülen ısı arasında  $3^{\circ}\text{C}$ 'den fazla fark olması

#### **b) Solunum Sistemi**

- Önceden var olan akciğer hastalığı ya da siyanotik kalp hastalığı olmadan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- $\text{PaCO}_2 > 65$  mmHg veya başlangıç  $\text{PaCO}_2$ 'nin 20mmHg yükselmesi ya da,
- %92 ve üzerinde satürasyon sağlamak için  $\text{FiO}_2 > \%50$  olması ya da,
- Elektif olmayan invaziv ya da non-invaziv ventilasyon gerekliliği

#### **c) Nörolojik Sistem**

- GKS'nun 11 ya da altında olması ya da,
- GKS'unda 3 ve üzeri puan düşüşü ile birlikte mental durumda akut değişiklik

#### **d) Hematolojik Sistem**

- Trombosit sayısı  $< 80.000/\text{mm}^3$  ya da kronik hematolojik/onkolojik hastalar için, geçmiş 3 gün içerisindeki en yüksek trombosit sayısının % 50 düşmesi ya da,
- INR  $> 2$

#### **e) Renal Sistem**

- Serum kreatininin yaşa göre normal üst değerlerinin 2 kat ve üzerine çıkması ya da başlangıç kreatinin değerinin 2 kat artışı

#### **f) Hepatik Sistem**

- Total bilirubinin  $> 4$  mg/dl ve üzerinde (yenidoğan dışında) ya da,
  - Alanin aminotransferazın yaşa göre üst sınırının 2 katı artmasıdır.
-



**Tablo 2.3.** Çeşitli çalışmalarda ÇOYS'daki organ yetmezlik sıklıkları

|               | <b>Wilkinson<br/>(34)</b>                                         | <b>Goh<br/>(35)</b>                                              | <b>Tantalean<br/>(36)</b>                                          | <b>Leteurtre<br/>(37)</b>                                      | <b>Johnston<br/>(38)</b>                                          |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>En sık</b> | Solunum (%88)<br>KVS (%44)<br>Nörolojik (%24)<br>Hematolojik (%7) | Solunum (%69)<br>KVS(%65)<br>Nörolojik (%36)<br>Hematolojik(%21) | Solunum (%68)<br>KVS (%51)<br>Nörolojik (%27)<br>Hematolojik (%18) | Solunum (%55)<br>KVS (%56)<br>Nörolojik (%25)<br>Hepatik (%17) | Solunum (%56)<br>KVS (%30)<br>Hematolojik (%18)<br>Nörolojik (%9) |
| <b>En Az</b>  | Renal (%5)                                                        | Hepatik (%10)<br>Renal (%4)                                      | Renal (%12)<br>Hepatik/GI (%7)                                     | Hematolojik (%14)<br>Renal (%13)                               | Renal (%4)<br>Hepatik (%1)                                        |

**Tablo 2.4.** Organ Yetersizliği ile ölüm arasındaki ilişki

| <b>Yetersiz Organ Sayısı</b> | <b>Wilkinson<br/>(39)</b> | <b>Goh<br/>(35)</b> | <b>Feickert<br/>(40)</b> | <b>Tantalean<br/>(36)</b> | <b>Leteurtre<br/>(38)</b> | <b>Johnston<br/>(39)</b> |
|------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>1</b>                     |                           |                     |                          |                           | %0.6                      | %4.1                     |
| <b>2</b>                     | %26                       | %44                 | %29.4                    | %29.4                     | %3                        | %21.6                    |
| <b>3</b>                     | %62                       | %62                 | %78                      | %38.8                     | %10                       | %43.8                    |
| <b>4</b>                     | %88*                      | %92*                | %80*                     | %84.2                     | %19                       | %57.2*                   |
| <b>5</b>                     |                           |                     |                          |                           | %100                      | %43                      |
| <b>6</b>                     |                           |                     |                          |                           | %100                      | %50                      |

\*: 4 yada daha fazla organ yetmezliği durumunda ölüm oranı

### 2.3. Kritik Hasta Çocukta Skorlamalar

a) Pediatric risk of mortality (PRISM) skoru: PRISM, fizyolojik denge indeksinin basitleştirilmiş bir şekli olup hastalık nedeni ile normal fizyolojinin bozulma derecesinden kaynaklanan ölüm olasılığını belirler (41). Kardiyovasküler, nörolojik, vital bulgular ile birlikte kan gazı değerleri, hematolojik testler ve kan biyokimyasını içeren, yaş gruplarına göre sınıflandırılmış 14 fizyolojik değişken, hastanın yoğun bakıma girişinden itibaren ilk 24 saat içinde değerlendirilir ve bu saatler içinde en kötü değerler kayda alınır. Bu değişkenler içinde mortaliteye en etkili faktörler; düşük kan basıncı değeri, stupor/koma varlığı ve anormal pupil yanıtıdır (42).

PRISM skoru tek tek vakaları değerlendirmekten çok bir üniteadaki tüm hasta topluluğunun mortalite riskinin belirlenmesinde, üniteler arasındaki hasta çeşitliliğinin standardize edilmesinde ve her ünitenin kendi performansının değerlendirilmesinde daha etkin bulunmuştur (42).

**Tablo 2.5. PRISM Skoru (42)**

|                                                   |                         |                |              |            |          |
|---------------------------------------------------|-------------------------|----------------|--------------|------------|----------|
| SKB (mmHg)<br>Puan                                | >200<br>6               | 150-200<br>2   | 65-75<br>2   | 50-64<br>6 | 50><br>7 |
| DKB (mmHg)<br>Puan                                | >110<br>6               |                |              |            |          |
| KTA (/dk)<br>Puan                                 | >150<br>4               | <80<br>4       |              |            |          |
| Solunum<br>Sayısı(dk)<br>Puan                     | >70<br>5                | 51-70<br>1     | Apne<br>5    |            |          |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmhg)<br>Puan | 200-300<br>2            | 200><br>3      |              |            |          |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)<br>Puan                  | >65<br>5                | 51-65<br>1     |              |            |          |
| PT/aPTT<br>Puan                                   | >Normalin 1.5 katı<br>2 |                |              |            |          |
| T.Bilirubin(mg/dl)<br>Puan                        | >3.5<br>6               |                |              |            |          |
| Kalsiyum (mg/dl)<br>Puan                          | 7><br>6                 | 7-8<br>2       | 12-15<br>2   | >15<br>6   |          |
| Potasyum<br>Puan                                  | 3><br>5                 | 3-3.5<br>1     | 6.5-7.5<br>1 | >7.5<br>5  |          |
| Glikoz (mg/dl)<br>Puan                            | <40<br>8                | 40-60<br>4     | 250-400<br>4 | >400<br>8  |          |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/l)<br>Puan                  | <16<br>3                | >32<br>3       |              |            |          |
| Pupiller reaksiyon<br>Puan                        | Fix dilate<br>10        | Anizokori<br>4 |              |            |          |
| GKS<br>Puan                                       | <8<br>6                 |                |              |            |          |

**Tablo 2.6.** PELOD Skorlama kriteri (43)

| <b>Organ Disfonksiyon<br/>ve Değişkenliği</b> | <b>0</b>       | <b>1</b>  | <b>10</b>   | <b>20</b> |
|-----------------------------------------------|----------------|-----------|-------------|-----------|
| <b>1- Nörolojik</b>                           |                |           |             |           |
| GKS                                           | 12-15          | 7-11      | 6>          |           |
| Pupil reaksiyonu                              | İkisi de aktif |           | İkiside fix |           |
| <b>2- Kardiyovasküler</b>                     |                |           |             |           |
| Kalp Hızı: >12 yaş                            | >195           |           | <195        |           |
| <12 yaş                                       | >150           |           | <150        |           |
| SKB: 1ay-1yaş                                 | >75            |           | 35-75       | <35       |
| 1-12 yaş                                      | >85            |           | 45-85       | <45       |
| >12 yaş                                       | >95            |           | 55-95       | <55       |
| <b>3- Renal</b>                               |                |           |             |           |
| Kreatinin 1yaş                                | <55            |           | >55         |           |
| 1-12yaş                                       | <100           |           | >100        |           |
| >12yaş                                        | <140           |           | >140        |           |
| <b>4- Solunum</b>                             |                |           |             |           |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>            | <70            |           | >70         |           |
| PaCO <sub>2</sub>                             | <90            |           | >90         |           |
| Mekanik Ventilasyon                           | Hayır          | Evet      |             |           |
| <b>5- Hematolojik</b>                         |                |           |             |           |
| Lökosit                                       | >4500          | 1500-4500 | <1500       |           |
| Trombosit                                     | >35000         | <35000    |             |           |
| <b>6- Hepatik</b>                             |                |           |             |           |
| AST                                           | <950           | >950      |             |           |
| INR                                           | <1.4           | >1.4      |             |           |

b) PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score): Delphi metoduyla seçilen fizyolojik veriye dayanır. Nörolojik, kardiyovasküler, renal, solunum, hematolojik ve hepatik olmak üzere 6 organ sistemi ve her biri için maksimum 3 değişik skor derecesi belirlenmiştir. PELOD; Fransa, Kanada ve İsviçre’de yoğun bakım ünitelerinde denenmiştir. En yüksek PELOD skorlu ve en çok organ yetersizliği olanlarda ölüm oranı yüksektir (43).

c) PIM 2 (Pediatric Index of Mortality-2) : ÇYBÜ’de yatan çocukların hastalıklarının şiddetini derecelendirmek üzere başvuruda kullanılan bir skarlama sistemidir. Başvurunun ilk bir saatindeki belirli kriterleri kullanarak bir hasta için öngörülebiilecek ölüm oranını belirlemek üzere hazırlanmıştır. Tansiyon dışında eksik olan bilgi sıfır olarak kaydedilmektedir. Tansiyon verisi eksikse 120 olarak kaydedilmelidir. Sadece 8 kriterden oluşan PIM’den sonra 2003 yılında revize edilen 10 kriterle PIM 2 oluşturulmuştur. Sadece 10 kriterden ibaret olması ve kriterlerin takip gerektirmemesi diğer skarlama sistemlerine kıyasla sonuçlarının elde edilmesinde ve yorumlanmasında sağladığı kolaylık en büyük avantajı olmuştur (44).

**Tablo 2.7.** PIM-2 Kriterleri (44)

---

|                                    |
|------------------------------------|
| Sistolik kan basıncı               |
| Işık refleksi                      |
| FiO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> |
| Baz eksisi                         |
| Mekanik ventilasyon                |
| Elektif kabul                      |
| Post-op kabul                      |
| By-pass sonrası kabul              |
| Yüksek risk grubu                  |
| Düşük risk grubu                   |

---

## **2.4. Kalp Hızı Değişkenliği**

Sağlıklı bireylerde sinüs ritminde kalp vuruları arasındaki değişiklik fizyolojik bir olaydır. Sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler ya da ortalama kalp hızı dalgalanmaları, kalp hızı değişkenliği (KHD) olarak tanımlanır (45). KHD, kalbin nöral aktivitesini değerlendirmede kullanılan girişimsel olmayan bir belirteçtir. Son 2 dekatta, Otonom Sinir Sistemi (OSS) ile kardiyovasküler kaynaklı mortaliteler, özellikle ani kardiyak ölümler ile arasındaki ilişki tanımlandıktan sonra, OSS'nin kantitatif değerlendirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmıştır. KHD bu göstergelerin en önemlilerindendir. Ölçüm kolaylığı, kullanımındaki yaygınlığı artırmış ve pek çok cihaz geliştirilmiştir. Ancak ölçümlerin değerlendirmesinde bireysel farklılıkların getirebileceği yanlış sonuçlar ve yorumlar göz önüne alınarak, European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology tarafından bilimsel aldandırlar standart hale getirilmiş ve terimlerin tanımı yapılmıştır. Ölçümler için standart yöntemler belirlenmiştir (7).

### **2.4.1. KHD tarihçesi ve klinik gelişimi**

KHD, kardiyak otonomik kontrolün değerlendirilmesinde etkinliği kabul edilmiş bir parametredir. İlk kez 1965 yılında Hon ve Lee kalp atımları arası mesafedeki değişimleri izleyerek, fetal distressi değerlendirerek KHD'ni klinik uygulamaya sokmuşlardır (46). Erişkinlerde myokard infarktüsü (MI) (47,48), sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (49,50), düşük kalp debisi (51), kronik kalp yetmezliği (49,52,53), panik bozukluk (53) ve diyabetik nöropatide (54) KHD'nin bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (9). Pediatrik yaş grubunda; ASD'li (55), kardiyak cerrahiyi takiben kritik dönemdeki hastalarda (56), obez (57) ve diyabetik çocuklarda (58,59) KHD'nin bozulduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak pediatrik literatürde, prematür infantlar (60), yenidoğanlar (61), ani bebek ölümü sendromu açısından riskli term bebekler (62,63,64) normal infant ve çocuklarda KHD'nin değerlendirildiği değişik yayınlar mevcuttur (65).

#### **2.4.2. Otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemin etkileşimi**

Kardiyak otomatisite, intrinsek olarak pacemaker dokularına bağlı olsa da kalp hızı ve ritim belirgin olarak OSS'nin kontrolü altındadır (7).

Pek çok nörotransmitterin kalp üzerinde etkisi bulunmaktadır. Başlıcaları sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin ve parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolindir.

Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki vagus siniri aracılığıyla salgılanan asetilkolin ile oluşur. Asetilkolin pacemaker akımını baskılar. Muskarinik asetilkolin reseptörleri bu uyarıya hücre membranında potasyum geçirgenliğinde artışla yanıt verir. Sinüs düğümü, asetilkolin esterazdan zengin olduğu için vagus sinirinden salgılanan asetilkolin hızla hidrolize olur ve vagal uyarının etkisi kısa sürer. İstirahat halinde parasempatik sistemin egemenliği vardır ve kalp hızındaki değişiklikler büyük oranda vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etkiler büyük olasılıkla iki ayrı mekanizma ile sempatik etkilere baskındırlar. Birincisi; norepinefrin salınımını azaltmak, ikincisi ise sempatik uyarıya verilecek cevabı zayıflatmaktır (7).

Sinoatriyal düğüme yönelmiş parasempatik ve sempatik aktivite karşılıklı etkileşim içerisindedir. Bu etkileşimler vazomotor ve solunum merkezleri ile periferik sinyal düzenleyiciler (arteriyel basınç değişiklikleri ve solunum hareketleri) tarafından ayarlanır. Periferik sinyal düzenleyiciler kalp hızında uzun ve kısa süreli ritmik değişikliklere neden olur. Bu ritimlerin analizi santral osilatörler, sempatik ve vagal efferent aktivite, humoral faktörler ve sinüs nodu hakkında bilgi verir (39).

Kalp hızını ve atım kuvvetini etkileyen otonom sinir sisteminin etkileri KHD ile ölçülebilmektedir. Kalp hızındaki değişiklikler, kalbin başlıca uyarı üretim merkezi olan sinoatriyal düğümdeki sıklık değişimleri sonucu ortaya çıkar. Kalp hızındaki atımdan atıma olan değişiklikler sempatik sistem, parasempatik sistem (vagus siniri) ve humoral sistemin etkileşimleri ile kontrol edilir (66).

Otonom fonksiyonları değerlendirmek için günümüze kadar pek çok farklı test kullanılmıştır. Kalp hızının solunum, ortostatik değişim ve valsalva manevrasına verdiği cevaplar, parasempatik sistemi değerlendirmede; el sıkma, mental aritmetik, ortostatik değişim ve soğuk basınç testine kan basıncı cevapları

ise sempatik sistemin değerlendirilmesinde kullanılan klasik testlerdendir. Fakat klasik testlerin otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir (67). Günümüzde sağlıklı bireylerde OSS'ni değerlendirmek için KHD ve barorefleks duyarlılığı kullanılmakta olan non-invaziv yöntemlerdir.

Fiziksel aktivite (solunum, egzersiz, pozisyonel, stres vb), zihinsel, metabolik ve duygusal uyarıların yokluğunda KHD, sinüs düğüm hızında otonom sistem tarafından kontrol edilen sürekli değişkenlikleri gösterir. Temelde kalp hızındaki bu periyodik dalgalanmaları solunum, termoregülasyon ve bir takım barorefleks mekanizmalar oluşturur. KHD'nin fazla olması otonomik kontrol mekanizmasının iyi olduğunun göstergesidir. Tersine azalmış KHD otonom sinir sisteminin yetersiz adaptasyonunu gösterir ve ileri inceleme gerekliliğini ortaya çıkarır.

Sağlıklı kalpte baskın olan pacemaker sinüs düğümüdür ve sinüs düğümü otonom sinir sistemi etkisi altında işlev görür. Gece baskın olan vagal sistem, kalp hızının azalmasına neden olurken, gündüz daha hakim olan sempatik sistem etkisi ile kalp hızı artar.

#### **2.4.3. Kalp hızı**

Kalp hızı, kardiyovasküler riski belirleyen önemli bir değişkendir. Kalp hızını yavaşlatma başta angina pectoris olmak üzere çeşitli klinik durumlarda yararlı bir yöntem olabilir (68). Büyük çalışmalardan elde edilen veriler kalp hızının sadece bir risk belirteci olmasının ötesinde artık önemli bir risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Geçmişten gelen verilerin yeni bir perspektifle tekrar analiz edilmesiyle mortalite için kalp hızının önemli bir öngördürücü olduğu söylenebilir.

KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan vagal aktivitenin baskılanmasının göstergesidir (8).

#### **2.4.4. OSS'nin KHD parametreleriyle etkileşimi**

Elektrokardiyografik RR intervalleri sıklık olarak değişkenlik göstermektedir. RR intervalleri; ventilasyon, barorefleksler ve OSS'i tarafından kontrol edilen genetik ve çevresel faktörler etkisiyle düzenlenmektedir. Normal

insanlarda solunum ile ilgili meydana gelen siklik değişiklikler yüksek frekanslıdır ve vagal blokaj ile engellenebilir. Bu yüzden yüksek frekanslı kalp hızı değişimlerinin parasempatik sistem ile ilgili olduğu düşünölmektedir. RR intervallerinin yüksek frekanslı siklik değişimleri, RR intervallerinin solunuma bağlı vagal modöasyonunu yansıtır (69). Baroreseptörler aracılığı ile oluşan değişimler ise düşük frekansta meydana gelir ve sempatik blokaj ile modifiye edilir. RR intervallerinin düşük frekanslı siklik değişimleri, barorefleksler ve diğer kardiyovasköler kontrol mekanizmaları ile RR intervallerinin değişimini yansıtır (69). Kalp hızındaki düşük frekanslı değişimler ile sempatik aktivite arasında yakın bir korelasyon vardır. Ortostatik stres, orta derecede fizik veya mental stres ile KHD'nin düşük frekanslı bileşeni artar. Bu tip durumlarda sempatik tonus artışına rağmen termokontrol mekanizmalarına duyarlılık vardır. Oysa ağır fizik egzersiz hem total KHD'nin, hem de düşük frekansın azalmasına neden olur. Aşırı egzersizde ise yüksek sempatik tonus diğer fizyolojik kontrol mekanizmalarına duyarlılığı ortadan kaldırır. Sempatik tonus yüksek olmasına karşın, total KHD düşük olduğu için değişmemiş olarak saptanabilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda vagal blokaj ile düşük frekanslı KHD'de bir miktar değişim olduğu gösterilmiştir. Bu da bu siklik değişimde parasempatik komponentin varlığını düşöndürür. Bu ikili modöasyon nedeniyle siklik kalp hızı değişikliklerinin düşük frekanslı ölçümü ile kantitatif olarak sempatik aktivasyon düzeyi ortaya konamaz. Ancak yüksek ve düşük frekanslı KHD'nin eř zamanlı ölçümü, SPD'deki değişimlerin saptanmasında kullanılabilir. Sempatik ve parasempatik aktivite etkilerine ek olarak, çok düşük frekanslı siklik değişimler de meydana gelebilir. Çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber termoreğülatuar mekanizmaların, periferik kemoreseptör aktivite değişimleri veya renin anjiyotensin ve parasempatik sistem aktivite değişimleri ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Siklik değişimlere ek olarak, RR intervallerinde vurudan vuruya ani büyük değişimler meydana gelir. Bu vurudan vuruya değişimler postür değişimi veya kas egzersizi ile ilişkili olarak meydana gelebilir ve atropin ile engellenebilir. Parasempatik nöropati varlığında, vurudan vuruya değişim azalmış ya da kaybolmuştur. Bu da non-siklik olan vurudan vuruya RR interval değişimlerinin parasempatik etki ile meydana geldiğini göstermektedir. Süpin ya da tilt



pozisyonu gibi kontrollü şartlar altında alınan kısa süreli EKG kayıtları kardiyak otonom fonksiyon hakkında bilgi verse de 24 saatlik holter kayıtlarının yardımı ile normal günlük aktivite esnasındaki otonom fonksiyonlar hakkında da bilgi edinilebilmektedir. RR intervalindeki değişimler kardiyovasküler ölüm ya da aritmik olaylar hakkında bilgi vericidir. Daha önce de belirtildiği gibi kalp hızındaki yüksek frekanslı sıklık değişimler temel olarak vagal değişikliklerin düzenlediği ventilasyon durumuna bağlı iken, düşük frekanslı değişimler barorefleks cevaplar ya da termoregülasyon ile olmaktadır (68,69).

Kalp hızı değişkenliği iki şekilde ölçülebilmektedir:

Birinci olarak, kontrollü laboratuvar şartları altında OSS'ni etkileyecek manevralardan sonra kısa süreli kayıtlarla ölçümler yapılabilir. İkinci olarak, günlük aktivite esnasında 24 saatlik holter EKG kayıtları alınarak analizler gerçekleştirilebilir (70).

#### **2.4.5. KHD parametreleri**

Kalp hızı değişkenliğinin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadiyen ritmi olmasındandır. Kısa frekanslı KHD (0.1 Hz) kardiyak sempatik sinir uyarı çıkış hızının yanında çok sayıda nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, postsinaptik işaret transdüksiyonu ve elektrokimyasal eşlemeyi de kapsayan çeşitli etmenlere bağlıdır (71).

#### **2.4.6. KHD ölçümü**

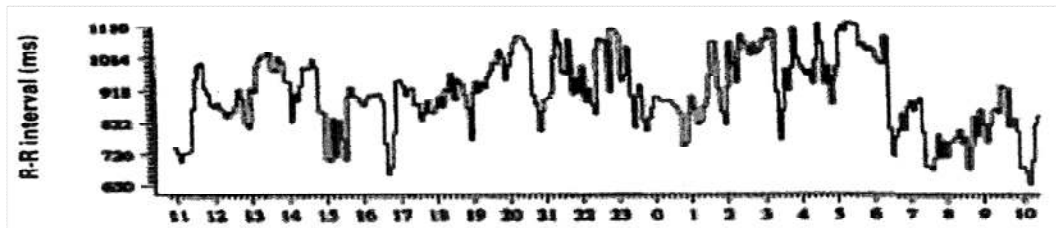
Ölçümde ilk basamak, yüzey EKG'de ölçülen ardışık R dalgalarının izlenmesidir. Aslında sino-atriyal nod uyarısını asıl yansıtan P dalgaları olmasına rağmen EKG de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan, R dalgaları KHD analizlerinde kullanılmaktadır. RR intervallerini belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayarlar aracılığı ile istatistiksel metodların da yardımı ile KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. R dalgaları kullanıldığından erken vuru gibi anormal dalgaların kayıttan çıkarılmaları gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85'i ve fazlası normal R dalgası ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (7). Tek ölçüm KHD'ni tanımlamada yeterli değildir. Farklı metodları bir arada kullanmak

birbirini tamamlayan veri sağladığından KHD ve bunun prognostik değerini belirlemede daha faydalıdır.

KHD ölçümü genellikle holter monitorizasyonu sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır. Holterdeki veri işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R intervalleri bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır (7). Kısa süreli kayıtlar için; kayda başlamadan önce en az beş dakikalık bir dinlenme sağlanarak yürüme, ayakta durma gibi eforla arttığı öngörülen sempatik aktivitenin bazal seviyeye inmesi beklenmektedir. Kayıt ortamı hastayı rahatsız etmeyecek sıcaklık derecesinde ve aydınlıkta olmalı, ani uyaranların ortaya çıkması engellenmelidir. Ancak aşırı derecede izolasyonun hastada uykuya bir eğilim ortaya çıkarabileceği ve SPD’de parasempatik yönde bir değişime neden olacağı da akılda tutulmalıdır (7).

Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinde gece ve gündüz farklılıkları nedeniyle gece kaydının tamamını kapsayabilen en az 18 saatlik kayıt gerekmektedir.

Takogram: EKG’de her bir QRS kompleksi saptanır ve anlık kalp hızı ya da iki QRS kompleksi arasındaki süre hesaplanır. Saptanan veriler sıra ile yerleştirilerek bir grafik oluşturulur. Bu yolla elde edilen kalp atım hızı grafiği ya da ardışık kalp atımları arası süre grafiği takogram olarak adlandırılır (Şekil 2.3). Takogram kısa süreli (5 dakika) veya uzun süreli (24 saat) EKG kayıtlarından elde edilebilir.



Şekil 2.3 KHD Kayıt Örneği

#### 2.4.6.1. Zamana dayalı ölçümler

Zaman alanı terimiyle KHD değerlendirilirken kullanılanların çoğunun zaman birimi ile ifade edildiğini gösterir. Ölçümler milisaniye (ms) olarak bildirilir.

Sürekli EKG kaydından her R dalgası veya QRS kompleksi saptanır ve normal (N) veya anormal olarak işaretlenir. Ardışık normal atımlar arası (NN) ms olarak hesaplanarak zamana dayalı ölçümler olarak gösterilir. Zamana dayalı ölçümler ardışık kalp atımları değişkenliğinde kısa veya uzun dönem değişiklikleri gösterir. Sinus nodunda nöral ve humoral faktörlerin etkilerini belirlemek için çok sayıda ölçüm gerekir.

Zamana dayalı ölçümlerde kullanılan parametreleri Tablo 2.11'deki gibi sınıflamak mümkündür. Genelde zaman alanlı metodlar kısa dönemli kayıtların analizi için idealdir. Zaman alanlı yöntemlerde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır (7).

a) İstatistiksel Ölçümler: Uzun süreli (genellikle 24 saat) kayıtlardan anlık kalp hızları, siklus mesafeleri dizisinden NN mesafeleri, anlık kalp hızının doğrudan ölçümlerinden türetilen, NN mesafeleri arasındaki farklardan türetilen daha karmaşık istatistiksel zaman alanlı ölçümler hesaplanabilir. Bu hesaplamalar total EKG kaydından veya kayıt içerisindeki küçük segmentler kullanılmasıyla elde edilebilir. Küçük segmentlerin kullanımı, yapılan değişik aktiviteler (uyku, dinlenme) sırasında KHD'nin karşılaştırılmasına olanak sağlar. İstatistiksel yöntemler ile kalp hızı değişkenlik ölçümleri temel olarak iki sınıfa ayrılabilir (7).

**NN intervallerinin yada anlık kalp hızının direkt ölçümleri: (SDNN, SDANN, ASDNN, SDNN indeksi)**

Kaba ve basit ölçümlerdir. Ortalama kalp hızı, ortalama siklus uzunluğu, bunların standart sapması, beş dakikalık kayıtlardaki ortalama kalp hızı ve SD, gece-gündüz değişimi gibi siklik değişimlerden doğrudan elde edilen kayıtlardır. Bu ölçümlerin major komponentini gece ve gündüz arasındaki NN intervallerindeki farklılık meydana getirmektedir. Diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır.

**SDNN:** Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) SD'dır. Kayıt süresindeki değişkenlikten sorumlu tüm siklus bileşenlerini yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmektedir. Kayıt süresi azaldıkça değerler azalırken, kayıt süresi arttıkça artış gösterir. Kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde yüksek frekanslı değişiklikleri, uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri yansıtır. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG

kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir. Karşılaştırılacak SDNN değerlerini belirlemek için kullanılan kayıtların süreleri standardize edilmelidir. SDNN bütün EKG kaydının başından sonuna kadar olan KHD'ni yansıtır. SDNN hem sempatik hem de parasempatik sistem etkinliğini gösterir (7).

**SDANN:** Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının SD'dır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler. Anormal ritimlerden daha az etkilenmektedir ve atrial fibrilasyonda risk stratifikasyonu yapılmasına olanak sağlamaktadır.

$24 \times 12 = 288$  (24 saatteki 5 dakikalık periyod sayısı)

Bu parametre düşük frekans yani sempatik tonus için daha spesifik, kalp hızında gündüz/gece değişkenliğine duyarlı ve mortalite için belirleyicidir (7).

**ASDNN:** 5 dakikalık NN aralıkların SD'nın ortalamasıdır ve gerek SDNN gerekse SDANN ile koreledir.

**SDNN indeksi:** Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN aralıklarının SD'nın aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler.

Ortalama  $(SD1 + SD2 + \dots + SD288) / 288$

**NN intervallerinin arasındaki farkların ölçümleri:(RMSSD, pNN50)**

Normal RR intervalleri arasındaki değişiklikleri hesaplarken en sık kullanılan yöntemler RMSSD, NN50 ve pNN50'dir. Bu grup değişkenler ardışık sikluslar arasındaki farkları inceler. Bu tip parametreler uzun bir zaman döneminde ölçülen kısa dönem KHD değerlerini yansıtmaktadır. Yani bunlar diurnal ve daha birçok değişimden pratik olarak bağımsızdır ve hemen tamamen öncelikle vagus ile yönetilen otonom tonus değişimlerini yansıtır. Oysa SDNN gibi daha geniş zaman bağımlı değişkenler kısa dönem parametreler ile daha zayıf ilişki içerisinde. Çünkü bunlar diurnal döngüden, kısa dönem sempatik etkilerden ve vagal tonustan etkilenirler.

**RMSSD:** Tüm 5 dakikalık 288 R-R aralığının ortalama farkının kareleri toplamının ortalamasının kareköküdür. Yüksek frekans yani parasempatik tonus için duyarlıdır. Mortalite ve ani ölüm için belirleyicidir.

**NN50:** Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 ms'nin üzerinde olduğu aralık sayısıdır.

**pNN50:** NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır. Yüksek frekans için duyarlıdır ve mortalite için belirleyicidir.

Bunlar içinde RMSSD'nin pNN50 ya da NN50'ye istatistiksel üstünlüğü vardır.

**b) Geometrik Ölçümler:** Uzun süreli RR değişkenliğinin ölçülmesinde kullanılır. NN mesafeleri dizisinin geometrik bir modele dönüştürülmesiyle ve sonuçta elde edilen şeklin geometrik ve/veya grafik özelliklerine dayanılarak kullanılan yaklaşımdır (7).

**Tablo 2.8** Kalp Hızı Değişkenliği'nin zaman aralıklı parametreleri

| Değişken          | Tanım                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Ortalama NN (ms)  | İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu                          |
| SDNN (ms)         | Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının SD'sı                                          |
| SDNN indeksi (ms) | Her 5 dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının SD'nin ortalaması               |
| SDANN (ms)        | Kayıt boyunca 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının SD'sı        |
| RMSSD (ms)        | 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü |
| NN50 sayısı       | Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı      |
| pNN50 (%)         | NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı                                         |
| Trianguler index  | Tüm NN aralık sayısının histiogram yüksekliğine oranı                               |

NN: Normal Normal aralıklar; ms: milisaniye

Zaman alanı ölçümlerden SDNN, SDANN, SDNNi KHD'deki hem sempatik hem de parasempatik etkileri gösterirken, RMSSD ve pNN50 vagal kontrolü göstermektedir. SDNN, SDANN ve SDNNi, R-R aralığının mutlak değeri ile kullanılarak hesaplanan parametreler olduğundan, değerlerin artması KHD'nin arttığını, yani kalpteki parasempatik sistem hakimiyetini gösterir. Değerlerin azalması ise KHD'nin azaldığını, yani sempatik sistem hakimiyetini gösterir (72). Bütün indekslerde sayısal olarak düşük değerler, azalmış KHD belirticidir (73). Azalmış KHD, rölatif olarak daha yüksek hızlı ve gündüz-gece kalp hızı farkının kaybolduğu bir kalp anlamına gelir. Bu da kalbin otonom

sisteminin parasempatik tonusunu yitirdiğini ve sempatik tonusunun hakim olduğunu düşündürür (73).

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Topluluğu tarafından 1996 yılında ortak yayınlanan KHD kılavuzunda, zaman alanlı ölçümlerden dört tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bu parametreler KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi veren SDNN ve  $T_i$ , KHD' nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi veren SDANN ve KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi veren RMSSD'dir. RMSSD ve pNN50 otonomik tonusun özellikle parasempatik kısmını gösterir. En çok kullanılan bu dört zaman alan ölçümünün hiçbirisi bir diğerinin yerini tutmaz. Yapılan çalışmanın amacına göre farklı metot seçilir (7).

#### **2.4.6.2. Frekansa dayalı parametreler**

Zaman alanı ölçümlerine göre daha kompleks olan bir ölçüm yöntemidir. Kardiyovasküler fonksiyonların otonom kontrolünü değerlendirmek için kullanılan birkaç non-invaziv metodu içerir. Bu teknik için en temel varsayım; RR intervalı gibi her periyodik sinyalin, değişik frekans ve amplitüdlerde salınımlı bileşenlere ayrılabilirdir. KHD sinyalleri, güç spektral yoğunluğu analizleri kullanılarak, spektral bileşenlere ve şiddetlerine ayrıştırılabilir. Frekans değerleri bir güç karşılığıdır ve  $ms^2$  olarak değerlendirilir. Kalp hızındaki dalgalanmalar belirli frekanslar içinde sayısal güç olarak belirlenir. Zaman alanı ölçümlerinden farklı olarak ritim, sayısal ölçüm verisine yani frekansa çevrilebilir. Spektral yöntemler 1960'lerden bu yana kullanılmaktadır. Güç spektral yoğunluğu, nonparametrik ve parametrik olmak üzere iki şekilde analiz edilir. Birçok örnekte her iki metod benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Non-parametrik ölçümün avantajları; algoritmin kullanım kolaylığı ve yüksek işlem hızıdır. Parametrik ölçümün avantajları ise net seçilebilen spektral komponentlerin olması, işlem sonrasında HF ve LF komponentlerinin erken tanımlanması, tetkik süresinin kısa olması, standart koşulların daha kolay sağlanması, hasta uyumunun kolaylaşması ve az sayıdaki örnekle bile daha doğru bir sonuç vermesi ve otomatik hesaplanabilmesidir. "Fast Fourier Transform" (FFT) bu yöntemlerden en kolay uygulanabilendir. Günümüzde KHD analizlerinde, FFT tabanlı ve otoregresif

model parametrelerine dayanan çeşitli güç spektrumu kestirimi yöntemleri kullanılmaktadır (7,69). FFT’u ile saptanan değerler; y ekseninde değişkenliğin şiddeti (power, amplitüd), x ekseninde ise frekansın (hertz) yer aldığı bir grafikte ifade edilmektedir.

Spektral analizler, 2 ile 5 dakika arasında değişen kısa dönem veya 24 saatlik uzun dönem KHD kayıtları için yapılmaktadır. Kısa dönem analizler, sempatik ve parasempatik sistemler hakkında müdahalesiz bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişim miktarları hakkında bilgi edinilir (7,69).

Güç spektral yoğunluğu analizi kullanılarak yapılan ölçümler 0-0,5 Hertz arasında değişen 4 frekanstan oluşmaktadır. Bu bileşenler; ultra düşük frekans (ULF), çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olarak tanımlanmaktadır. Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır (56). Frekans analizinde, HF’nin esas olarak parasempatik aktivitenin başlıca belirleyicisi olduğu konusunda ortak görüş mevcuttur. LF’nin ise hangi sistemi yansıttığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda varılan çelişkili sonuçlar, LF’nin hem sempatik hem parasempatik sistemi yansıttığını düşündürmektedir. LF/HF oranı ise LF ve HF deki değişimlere bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte, çoğu araştırmacı LF/HF oranındaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini, oranın azalması ise parasempatik aktivite hakimiyetini düşündürdüğünü vurgulamıştır. LF/HF oranı kalp hızından bağımsız bir veridir. LF/HF oranı normal bir kişide 1-2 arasındadır. Gündüzleri LF geceleri HF yükselir. VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişkiler net olarak bilinmemektedir (7).

Normal koşullar altında kalbin innervasyonunda sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karşılıklı etkileşimler, kalp hızının büyük osilasyonlar halinde değişiklikler göstermesine izin verir. Dengenin sempatik sistem yönüne kayması halinde değişkenlik sınırları daralır. Parasempatik sistemdeki aktivite artışı ise KHD’yi arttırır. Parasempatik aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin artması sonucu KHD azalırken ani ölüm riskinin de arttığı öne sürülmektedir

Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler: Kısa dönem (2-5 dakika) kayıtlardan elde edilen VLF, LF ve HF parametreleridir. LF veya HF güçlerinin normalizasyonu ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin, LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. VLF bileşkesinin fizyolojik etkileşimleri henüz tam bilinmediği için VLF'deki değişikliklerin yorumlanması güçtür.

Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler: Uzun dönem (24 saat) kayıtlardan ULF, VLF, LF ve HF parametreleri elde edilebilir. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması doğal olarak beklenemez. Yirmi dört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir.

Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir. SDNN total güç ile, SDNN indeksi VLF ile, SDANN ULF ile, RMSSD ve pNN50 HF ile korele olan KHD parametreleridir (Tablo 2.9).

LF veya HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkartılmasıyla elde edilen değere bölünmesinden çıkan sonuca **normalize edilmiş ünite (nu)** denir. Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde yorumlanabilmektedir. VLF, LF ve HF güç bileşkelerinin birimi milisaniyekare ( $ms^2$ ) iken, normalize edilmiş LF (nLF) ve normalize edilmiş HF (nHF) birimi nu şeklindedir.

**Tablo 2.9.** Frekans ile zaman bağımlı parametrelerin korelasyonları

| <i><b>Zaman Alanlı Parametre</b></i> | <i><b>Frekans Alanlı Parametre</b></i> |
|--------------------------------------|----------------------------------------|
| SDNN, SDANN                          | ULF                                    |
| SDNNi                                | VLF                                    |
| pNN50, RMSSD                         | HF                                     |
| SDNN                                 | TF                                     |



**Tablo 2.10.** Kalp Hızı Değişkenliğinin frekans ölçütleri

| <i>Parametre</i> | <i>Frekans (Hz)</i> | <i>Özellikleri</i>                                                                                      | <i>Kayıt Süresi</i>  |
|------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| HF               | 0,2-0,35            | Parasempatik aktivasyonla ilgili ve solunumdan etkilenir                                                | Kısa (1-5dk) ve uzun |
| MF               | 0,05-0,2            | Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgili.                             | Kısa (1-5dk)         |
| LF               | 0,02-0,05           | Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vasomotor aktivite ile ilgilidir | Kısa (1-5dk) ve uzun |
| VLF              | 0,0333-0,02         | Bilinmiyor                                                                                              | Kısa (1-5dk) ve uzun |
| ULF              | <0,0033             | Bilinmiyor                                                                                              | Uzun (>24 saat)      |

#### **2.4.7. KHD araştırırken dikkat edilmesi gerekenler**

OSS'i ile doğrudan ilişkisi nedeniyle KHD pek çok faktörden etkilenmektedir.

**Yaş:** Kalp atımının gestasyonel yaşamdan 5 yaşa kadar değişkenliğinin giderek arttığı bilinmektedir. Bu yaştan itibaren azalmaya başlayan değişkenlikte, ilk düşüş LF bandında, yani sempatik aktivitededir. 10 yaşından itibaren kurulan SPD'de toplam değişkenlik azaldığı halde oran bozulmaksızın devam etmektedir.

**Cinsiyet:** HF'ın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür.

**Sirkadyen ritim:** Sempatik ve parasempatik aktivitenin gün içindeki dalgalanmaları KHD'ni doğrudan etkilemektedir. Vagal aktivite ve solunumla ilgili sinüs aritmisi gece belirgin derecede yükselirken, sabah saatlerinde etkisi azalmakta, yerini hızla artan sempatik aktiviteye, yani LF bileşenine bırakmaktadır.

- Genetik farklılıklar
- Sigara içme
- Kafein kullanımı
- Fiziksel ve solunumsal aktivite
- Kan basıncı değişiklikleri (arteriyel baroreflaks yoluyla)

- Emosyonel değişiklik, stres, uyku, uyanıklık (santral mekanizmalar)
- İlaç kullanımı (sempatolitik ajan, dijital, antiaritmik)

LF, sağlıklı bireylerde 90 derece tilt, ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, koronerlerin oklüzyonu, karotislerin oklüzyonu ile artar. HF ise solunum, yüze soğuk uygulanması ve rotasyonel stimulus ile artar.

Ölçümlerin sağlıklı yapılabilmesi için standart EKG verileri kısa ve yetersiz kalmaktadır. Hastaların 24 saatlik kayıtları, 24 saatlik Holter cihazı ile alınmalıdır. Kayıt kalitesi verilerin güvenilirliği açısından oldukça önemlidir. Veri kalitesini bozacak parazitler atılmalıdır. Kayıtların büyük çoğunluğu ritim bozukluğuna ait veriler içeriyorsa sinüs ritmi elde etmek güç olacağından gerçek değerlere ulaşmak mümkün olmaz.

KHD'nin rutin bir test olarak değeri, hangi hastalarda uygulanması gerektiği ve hangi değerlerin üstünde patolojik kabul edileceği tartışmalıdır. Bugün için bu yöntem genellikle araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır.

Uzun süreli kayıtlarda durağanlık problemi sıklıkla tartışılmaktadır. Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans-alanlı KHD parametreleri değerlendirmeye alınmalıdır. Uzun süreli kayıтта LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması beklenemez. 24 saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyodlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans-alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir (7).

#### **2.4.8. KHD'nin klinik kullanımı**

KHD, ön planda kardiyak hastalıklar olmakla birlikte birçok hastalıkta ve hasta grubunda otonom işlevlerin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Akut miyokard enfarktüsü sonrası risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak kullanımı kabul görmüştür. Bunların dışında inme, multipl skleroz, son dönem böbrek yetersizliği, hipertansiyon, kanser, glokom,

kardiyomiyopati ve kapak hastalıkları gibi bazı hastalıklarda da KHD'nin değeri gösterilmiştir. Her geçen gün KHD'nin farklı alanlarda kullanımı araştırılmaktadır (9, 10, 11).

Kardiyak mortalite, KHD baskılanmış miyokard infarktüsli hastalarda daha yüksektir ve aritmik olaylar (örneğin ventriküler taşikardi) için güçlü bir belirleyicidir. Dolayısıyla vagal aktivitede artışa neden olacak her türlü tedavi yönteminin mortaliteyi azaltmada yararlı olacağı düşünülmektedir. KHD, MI sonrası ortaya çıkabilecek mortaliteyi tahmin etmekte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile benzer bir güce sahipken, aritmiler ile birlikte değerlendirildiğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre daha güçlü bir belirleyicidir (74, 75).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, geç potansiyellerin varlığı, ventriküler ektopik aktivitenin sıklığı ve klinik durum gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde KHD'nin kardiyak mortalite ve aritmik olayları belirlemedeki değeri artmaktadır. Sonuç olarak, KHD parametreleri kalbin otonomik düzenlenmesinde önemli bir göstergedir (30).

Bununla birlikte kardiyak transplantasyon sonrası dönemin takibi, miyokard disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabetik otonom nöropatide prognozun saptanması gibi durumlarda KHD yaygın olarak kullanılmaktadır (76). Gelecekte KHD'nin kardiyovasküler alanda erken tanı, risk belirleme ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir non-invaziv metod olarak kullanılacağı düşünülmektedir. Ayrıca uzun QT sendromu gibi hastalıklarda, otonomik fonksiyonlarda bozuklukla seyreden bazı primer nörolojik hastalıkların (Parkinson, Multiple Skleroz, Gullian-Barre) ve sekonder otonomik disfonksiyonların (diyabet, obezite, metabolik sendrom) görüldüğü hastalıkların tanısında, progresyon ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde KHD'den faydalanılabileceği düşünülmektedir (7, 76, 77).

Anemi ile seyreden vitamin B12 eksikliği, orak hücreli anemi ve talasemi majorlu hastalarda yapılan birçok çalışmada kardiyak otonomik fonksiyonların zarar gördüğü gösterilmiştir (78, 79, 80).

Bunların yanı sıra KHD, özellikle çocukluk çağı obezitesi ve bununla birliktelik gösterebilen hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi ve otonomik

bozuklukların ortaya konulmasında güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

Otonom nöropatileri olan KBY'li hastaların yarısından fazlasında KHD düşük saptanmıştır. Tip 1 DM'de azalmış KHD'nin sistemik komplikasyonlar açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur. Tip 2 DM'lu hastalarda da azalmış KHD'nin kardiyovasküler ölüm riskini artırdığı gösterilmektedir. Obezite, hiperinsülinizm, hiperlipidemi ve hiperglisemisi olan hastalarda KHD azalmıştır (81). Çocukluk çağında hipertrofik kardiyomiyopati çocuklarda LF/HF oranının yüksek olması ani ölüm riski açısından anlamlı bulunmuştur (82).

Konjenital kalp hastalığı olan ve bu nedenle ameliyat edilen çocuklarda yapılan incelemelerde ameliyat öncesi ve sonrası KHD'nin farklı olduğu gösterilmiş ve ameliyat sonrası azalan KHD'nin uzun dönem morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (83,84). Kalp yetmezliği olan çocuklarda azalmış KHD'nin kötü tedavi kontrolü ve kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (84).

Diyabeti metabolik olarak kötü kontrol altındaki çocukların (yüksek HbA<sub>1c</sub>) KHD, diyabeti kontrol altında olan çocuklardan daha düşük bulunmuştur. Bu durumun asemptomatik diyabetik nöropatiyi yansıttığı düşünülmektedir (85).

Primer enürezis noktürnası olan çocuklarda KHD'nin normal çocuklardan anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın otonom dengesizliği yansıttığı ve bazı hastalardaki antikolinerjik tedaviye yanıtızlığı açıklayabileceği düşünülmüştür (86).

Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyaliz yapılan çocuklarda eşlik eden kardiyovasküler otonom disfonksiyonu belirlemede KHD'nin duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (87).

Kritik hasta çocukta, sepsisli hastalarda KHD'nin azaldığı bildirilmektedir (12, 13, 14, 15). Sepsisli yenidoğan hastalarda KHD'nin, bulgular gelişmeden 24 saat önce değiştiği gözlemlenmiştir (14).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ’de Eylül 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesi projeye ilişkin bilgiler, çalışma formu ve bilgilendirilmiş onam formu örnekleri ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kuruluna başvurularak onay alındı.

Çalışmaya ÇYBÜ’ne kabul edilen 1 ay - 18 yaş arası çocuk hastalar alındı. ÇYBÜ’ne sepsis tanısı ile bir defadan fazla yatan hastalar, sadece ilk yatışında değerlendirildi. Başka bir ÇYBÜ’den sepsis tanısı ile sevk edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. ÇYBÜ’ne yatan hastalar; sepsis, ÇOYS ve exitus durumunlarına göre tanımlandı. ÇYBÜ’ne yatış ve takiplerinde SIRS, sepsis ve ağır sepsisi olan hastalar **Çalışma S-1**; septik şoktaki hastalar **Çalışma S-2** ve geriye kalan hastalar **Kontrol-S** olarak gruplandırıldı. ÇYBÜ’ne yatış ve takiplerinde ÇOYS’u var olan hastalar **Çalışma Ç**, olmayan hastalar ise **Kontrol Ç** olarak değerlendirildi. ÇYBÜ’nde takiplerinin neticesinde exitus olan hastalar **Çalışma E**, olmayanlarsa **Kontrol E** olarak tanımlandı. Genel Çocuk Servisinde herhangi bir tedavi almadan sadece izlem veya test amacıyla yatırılan hastalardan oluşturulan bir grup ise **Kontrol X** olarak tanımlandı. Kontrol X grubundaki hastalar, hastanede yatış öyküsü olmayan, öncesinde ve sonrasında herhangi bir kronik hastalık tanısı almamış olan, ÇYBÜ’nde yatan hastalarla benzer cinsiyet ve yaştaki çocuklardan seçildi.

Bu çalışmada tanı kriterleri olarak 2005 yılı ACCP/SCCM, ATS, ESICM ve SIS’nin katıldığı uluslararası sepsis tanımları konferansı kriterleri kullanıldı (4).

Hastalık göstergesi olarak da PRISM-3, PELOD VE PIM-2 skorlamaları kullanıldı (43,44,45).

Çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardır:

- 1 aydan küçük olmak
- Diyabetik Nöropati
- Nöropatik veya Otonomik Disfonksiyon tanısı
- Kalp Transplantasyonu
- Aritmi

- Akut Myokardit
- Kalp Yetmezliği
- Hipertansiyon
- Sol Ventrikül Hipertrofisi
- Kardiyak Pace

### **Holter EKG kayıtları ve analizi**

ÇYBÜ'ne yatan tüm hastalara 0. , 3. , 7. gün ve kontrol grubuna 0. gün BENEWARE marka cihaz kullanılarak 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu uygulandı. Bu süre içerisinde hastaların ve kontrol grubunun yatarak istirahat etmesi ve günlük aktivitelerine devam etmemeleri istendi. Hastaların ve kontrol grubunun Holter kayıtları 3 kanallı EKG kaydı yapan cihaz ile alındı. Daha sonra kayıtlar bilgisayar ortamına aktarıldı. Holter programı ile analiz edilmeden önce tüm kayıtlar gözden geçirilerek artefaktlar manuel olarak değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm hastaların Holter EKG kayıtları en az 18 saatlik değerlendirilebilir EKG kaydı içermektedir. Holter EKG kayıtları Beneware marka Cardiotrak Professional Plus Model Holter Analiz Sistemi programı kullanılarak analiz edildi. Her QRS kompleksi bahsedilen sistem tarafından otomatik olarak kaydedildi. Holter kayıtları içindeki aritmiler kaydedildi. Holter programı ile kayıtlardan zaman aralıklı KHD indeksleri otomatik olarak hesaplandı. Zaman alanı ölçümlerinden SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50 ve frekans alanı ölçümlerinden LF, HF, LF/HF oranı kaydedildi. Elde edilen tüm parametreler için çalışma ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocukların ailelerine çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, yazılı onam alındı.

### **İstatistiksel Yöntem**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 programı kullanıldı. Hasta ile çalışma grupları arasındaki verilerden parametrik olanlardan normal dağılım gösteren değişkenler için Student T Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Non-parametrik olanlar ise  $\chi^2$

testi ve Fischer's Exact Test ile karşılaştırıldı. Parametrik değerler ortalama  $\pm$  SD (% 95 güvenirlilik aralığı) olarak, nonparametrik değerler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu, tüm testlerde  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Grupların kendi içinde tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmalarında Freidman Testi, anlamlı bulunduğunda farklılığın hangi ölçümler arası olduğunu belirlemede Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı. Gruplara göre skorlamaların olayı kestirmedeki gücü EAA (Eğri Altında Kalan Alan) için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda her bir değişken için eşik değeri belirlenerek sözkonusu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

Kategorik verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare Testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov Testi ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızın yapıldığı Ağustos 2011 - Eylül 2012 döneminde ÇYBÜ'ye 232 hasta yattı. 36 hasta çalışmaya katılmak için onam vermediğinden, 47 hasta da dışlama kriterleri nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan hastaların holter kayıtlarından 38 tanesi değerlendirmek için uygun olmadığından 111 hastanın sonuçları değerlendirildi (Şekil 4.1.).

### 4.1. Genel Verilerin Değerlendirilmesi

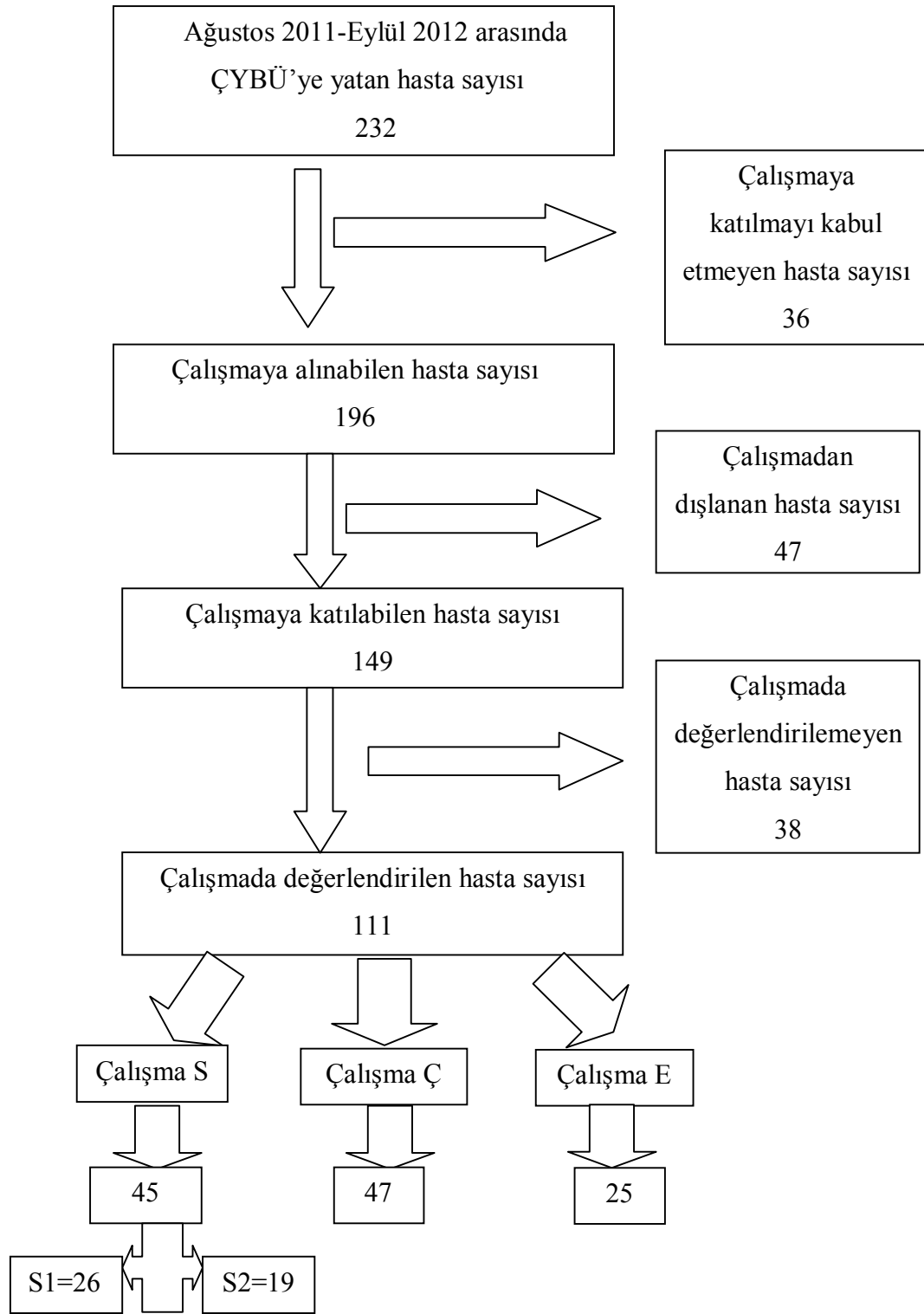
#### 4.1.1. Sepsis grubu hastalarının değerlendirilmesi

Hastaların 45 tanesi Çalışma S grubunda ( 6 SIRS, 8 sepsis, 12 ağır sepsis ile 19 septik şok) ve 66 tanesi Kontrol S grubunda yer aldı. Yaş ortalamaları Çalışma S-1 grubunda  $66,4 \pm 69,9$  ay; S-2 grubunda  $55,5 \pm 62,6$  ay iken, Kontrol S grubunda ise  $41,1 \pm 5,3$  aydı ( $p=0,364$ ). Çalışma S-1 grubunda 10 kız, 16 erkek, Çalışma S-2 grubunda 5 kız, 14 erkek mevcuttu. Kontrol S grubunda bu dağılım sırasıyla 25 ve 41 şeklinde oldu ( $p=0,624$ ). ÇYBÜ'ne kabul öncesinde ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.02$ ) (Tablo 4.1).

Kontrol S grubunda bir bradikardik hasta mevcutken; Çalışma S-1 grubunda 8, S-2 grubunda 4, Kontrol S grubunda ise 5 hasta taşikardikti. Diğer hastalarda KTA'nın normal olduğu görüldü. Çalışma S grubunun Kontrol S grubuna göre daha takipneik olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Çalışma S grubunda hiperterminin ve extremité uçlarında soğukluğun olması Kontrol S grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı ( sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.006$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3 ve 4.4'te de sırasıyla Çalışma S-1, S-2 ve Kontrol S gruplarının yatış öncesi ve yatış tanıları görülmektedir. Tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9' da sırasıyla olguların 1. günlerinin kan, idrar, BOS, trakeal kültür ve postero-anterior akciğer grafi sonuçlarının dağılımları sunulmuştur.





S:Sepsis grubu Ç:ÇOYS grubu E:Exitus grubu

**Şekil 4.1.** Çalışma değerlendirme şeması

**Tablo 4.1.** Kontrol ve hasta gruplarının demografik verileri

|                       |         | <b>Çalışma S-1</b> | <b>Çalışma S-2</b> | <b>Kontrol S</b> | <b>p değeri</b> |
|-----------------------|---------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| Yaş(ay)(ortalama(SD)) |         | 66,4 (±69,5)       | 55,5 (±63,6)       | 41,1(±43,8)      | 0,364           |
| Cinsiyet              | Kız     | 10                 | 5                  | 25               | 0,624           |
|                       | Erkek   | 16                 | 14                 | 41               |                 |
| Kilo                  | Normal> | 6                  | 8                  | 15               | 0,243           |
|                       | Normal  | 17                 | 11                 | 51               |                 |
|                       | Normal< | 3                  | 0                  | 0                |                 |
| İlaç                  | Var     | 10                 | 9                  | 9                | <b>0.02</b>     |
| Kullanımı*            | Yok     | 16                 | 10                 | 57               |                 |

\*İlaç kullanımı: ÇYBÜ'e kabulü öncesinde ayaktan veya yatarak tedavi kullanımı

Çalışmada 51 hastanın yatış öncesinde bilinen kronik bir hastalığı yoktu. Sepsis grubu içinde 7 hasta (4'ü S-1; 3'ü S-2), kontrol grubundan ise 8 hasta malignite nedeniyle takip ediliyordu. S-1 grubundan 3, S-2 grubundan 2, Kontrol S grubundan ise 3 olmak üzere toplam 8 (7,2%) hasta da epilepsi nedeniyle takip edilmekteydi. Hastaların yatış öncesi diğer tanılarının dağılımı Tablo 4.3'te gösterildi.

Başvuru anındaki tanılarına göre Çalışma S-1, Çalışma S-2 ve Kontrol S grubundaki hastaların dağılımı Tablo 4.4'de verildi.

Çalışmaya katılan 11 (9,9%) hastanın kan kültüründe, 17 (15,4%) hastanın idrar kültüründe, 11 (9,9%) hastanın trakeal kültüründe, 1 (%0,9) hastanın BOS kültüründe üreme saptanırken; 17 (15,3%) hastanın da akciğer grafisinde infiltrasyon saptandı.

**Tablo 4.2.** Gruplar arasında muayene bulgularının karşılaştırılması

|                     |              | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol S | p değeri |
|---------------------|--------------|-------------|-------------|-----------|----------|
|                     | Bradikardi   | 0           | 0           | 1         |          |
| KTA                 | Normal       | 18          | 15          | 60        | N/A      |
|                     | Taşikardi    | 8           | 4           | 5         |          |
|                     | 2 saniye>    | 22          | 11          | 60        |          |
| KGDZ                | 2 saniye<    | 8           | 4           | 6         | N/A      |
|                     | Bradipne     | 0           | 0           | 1         |          |
| Solunum             | Normal       | 6           | 4           | 41        | <0.001   |
|                     | Takipne      | 20          | 15          | 24        |          |
|                     | Hipotermik   | 0           | 2           | 4         |          |
| Vücut Isısı         | Normal       | 12          | 10          | 53        | N/A      |
|                     | Hipertermik  | 14          | 7           | 9         |          |
| Extremite           | Sıcak        | 18          | 9           | 55        | 0.006    |
| Sıcaklığı           | Soğuk        | 8           | 10          | 11        |          |
|                     | Oligüri      | 3           | 1           | 8         |          |
| İdrar Çıkışı        | Normal       | 20          | 11          | 51        | N/A      |
|                     | Poliüri      | 3           | 7           | 7         |          |
| Metabolik Asidoz    |              | 8           | 6           | 17        | 0,561    |
|                     | Hipotansiyon | 5           | 12          | 4         |          |
| Tansiyon            | Normotansif  | 17          | 6           | 58        | N/A      |
|                     | Hipertansif  | 4           | 1           | 4         |          |
| N/A: Tanımlanamayan |              |             |             |           |          |

**Tablo 4.3.** Hastaların yatış öncesindeki tanılarının dağılımı

|                                   | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol S | Toplam |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| Yok                               | 12          | 6           | 34        | 52     |
| Malignite                         | 4           | 3           | 8         | 15     |
| Epilepsi                          | 3           | 2           | 3         | 8      |
| Aplastik Anemi                    | 1           | 2           | 0         | 3      |
| Byler Hastalığı                   | 1           | 1           | 1         | 3      |
| Kronik Böbrek Yetmezliği          | 0           | 1           | 2         | 3      |
| Spina bifida                      | 0           | 1           | 1         | 2      |
| Kronik diyare                     | 0           | 0           | 2         | 2      |
| Crigler-Najjar Sendromu           | 0           | 1           | 1         | 2      |
| Glikojen Depo Hastalığı Tip 2     | 0           | 1           | 1         | 2      |
| Kistik Fibroz                     | 0           | 0           | 2         | 2      |
| Kombine İmmün Yetmezlik           | 0           | 1           | 1         | 2      |
| Serebral Palsi                    | 1           | 0           | 1         | 2      |
| Kranyosinostosis                  | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Konjenital Hepatik Fibrosis       | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Spinal Muskuler Atrofi            | 1           | 0           | 0         | 1      |
| İskelet Displazisi                | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Wegener Granülomatozu             | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Polikistik Böbrek                 | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Famlyal Hiperkolesterolemi        | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Muskuler Distrofi                 | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Nefrotik Sendrom                  | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Korpus Kallozum Agenezisi         | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Konjenital Agangliyonik Megakolon | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Bronkopulmoner Displazi           | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Metabolik Hastalık                | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Toplam                            | 26          | 19          | 66        | 111    |

**Tablo 4.4.** Hastaların yatış tanılarının dağılımı

| Tanı                     | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol | Toplam |
|--------------------------|-------------|-------------|---------|--------|
| Post operatif            | 5           | 1           | 17      | 23     |
| Solunum yetmezliği       | 11          | 8           | 17      | 36     |
| Status epileptikus       | 4           | 3           | 7       | 14     |
| İlaç alımı               | 0           | 0           | 7       | 7      |
| GİS hemorajisi           | 1           | 2           | 2       | 5      |
| Odağı Belli Olmayan Ateş | 1           | 2           | 2       | 5      |
| Travma                   | 0           | 0           | 4       | 4      |
| Menenjit                 | 2           | 0           | 2       | 4      |
| Ensefalit                | 2           | 1           | 0       | 3      |
| Akut Böbrek Yetmezliği   | 0           | 0           | 3       | 3      |
| Ani Bebek Ölüm Sendromu  | 0           | 2           | 0       | 2      |
| Diabetik Ketoasidoz      | 0           | 0           | 2       | 2      |
| Hipertansiyon            | 0           | 0           | 1       | 1      |
| Akrep Sokması            | 0           | 0           | 1       | 1      |
| Hepatit                  | 0           | 0           | 1       | 1      |
| Toplam                   | 26          | 19          | 66      | 111    |

**Tablo 4.5.** Hastaların 1.gün kan kültür sonuçlarının dağılımı

|                           | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol S | Toplam |
|---------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| Örnek yok                 | 1           | 0           | 5         | 6      |
| Steril                    | 21          | 17          | 56        | 94     |
| Koagülaz (-) Stafilokok   | 0           | 1           | 2         | 3      |
| Stafilococcus Epidermidis | 1           | 1           | 0         | 2      |
| Difteroid Basil           | 1           | 0           | 1         | 2      |
| Streptococcus Mitis       | 0           | 0           | 2         | 2      |
| Enterococcus Faecium      | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Klasiella Pneumonia       | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Toplam                    | 26          | 19          | 66        | 111    |

**Tablo 4.6.** Hastaların 1. gün idrar kültür sonuçlarının dağılımı

|                                  | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol S | Toplam |
|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| Örnek Yok                        | 4           | 1           | 12        | 17     |
| Üreme yok                        | 16          | 17          | 44        | 77     |
| Candida Albicans                 | 3           | 0           | 2         | 5      |
| Enterococcus Faecalis            | 1           | 0           | 3         | 4      |
| Extended Spectrum Beta Lactamase | 2           | 0           | 1         | 3      |
| Escherichia Coli                 |             |             |           |        |
| Escherichia Coli                 | 0           | 1           | 2         | 3      |
| Gram (-) Basil                   | 0           | 0           | 2         | 2      |
| Toplam                           | 26          | 19          | 66        | 111    |

**Tablo 4.7.** Hastaların 1.gün trakeal kültür sonuçlarının dağılımı

|                                 | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol S | Toplam |
|---------------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| Örnek yok                       | 13          | 8           | 51        | 62     |
| Üreme yok                       | 9           | 8           | 11        | 28     |
| Candida Albicans                | 0           | 2           | 1         | 3      |
| Acinetobacter Baumannii         | 1           | 0           | 2         | 3      |
| Klebsiellae Pneumoniae          | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Sternotrophomonas Maltophilia   | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Extended Spektrum Beta Laktamaz | 0           | 0           | 1         | 1      |
| Escherichia Coli                |             |             |           |        |
| Haemophilus İnfluenzae          | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Enterococcus Faecalis           | 0           | 1           | 0         | 1      |
| Toplam                          | 26          | 19          | 66        | 111    |

**Tablo 4.8.** Hastaların 1. gün BOS kültür sonuçlarının dağılımı

|                          | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol S | Toplam |
|--------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| Örnek Yok                | 17          | 14          | 59        | 90     |
| Steril                   | 8           | 5           | 7         | 20     |
| Streptococcus Pneumoniae | 1           | 0           | 0         | 1      |
| Toplam                   | 26          | 19          | 66        | 111    |

**Tablo 4.9.** Hastaların 1.gün postero-anterior akciğer grafiilerinin yorumları

|                       | Çalışma S-1 | Çalışma S-2 | Kontrol | Toplam | p değeri |
|-----------------------|-------------|-------------|---------|--------|----------|
| Yok                   | 3           | 1           | 12      | 16     | 0,26     |
| Normal                | 17          | 15          | 46      | 78     |          |
| Pnömonik İnfiltrasyon | 6           | 3           | 8       | 17     |          |
| Toplam                | 26          | 19          | 66      | 111    |          |

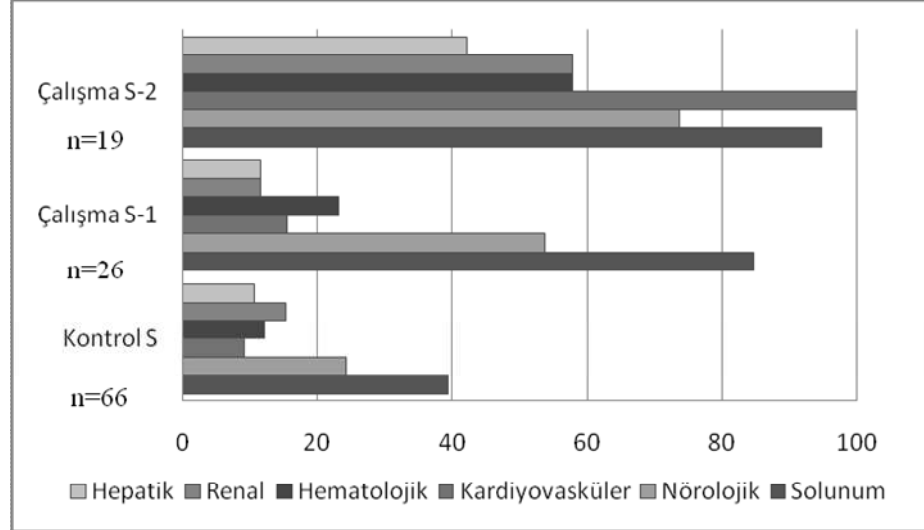
#### 4.1.2. ÇOYS gelişen hastaların değerlendirilmesi

Başvuru anında 47 hastada ÇOYS mevcut iken, 64 hastada ÇOYS mevcut değildi.

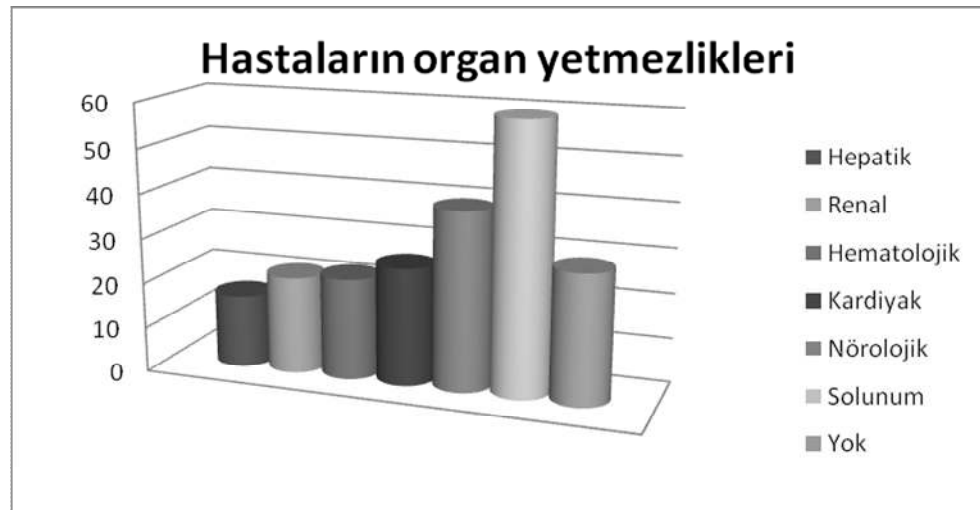
##### 4.1.2.1. Çalışma S grubunda ÇOYS değerlendirmesi

Şekil 4.2’de Çalışma S grubu hastalarında (n=45) gelişen organ yetmezlik çeşitleri ve Kontrol S hastaları (n=66) ile istatistiksel karşılaştırmasının sonuçları sunulmuştur. Çalışma S grubu, Kontrol S grubuyla organ yetmezlikleri açısından karşılaştırıldığında; Çalışma S grubunda hepatik yetmezlik hariç diğer organ yetmezliklerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görüldü

( $p<0.001$ ) (Şekil 4.2). Şekil 4.3’de ise çalışmadaki tüm olguların organ yetmezlikleri gösterildi.



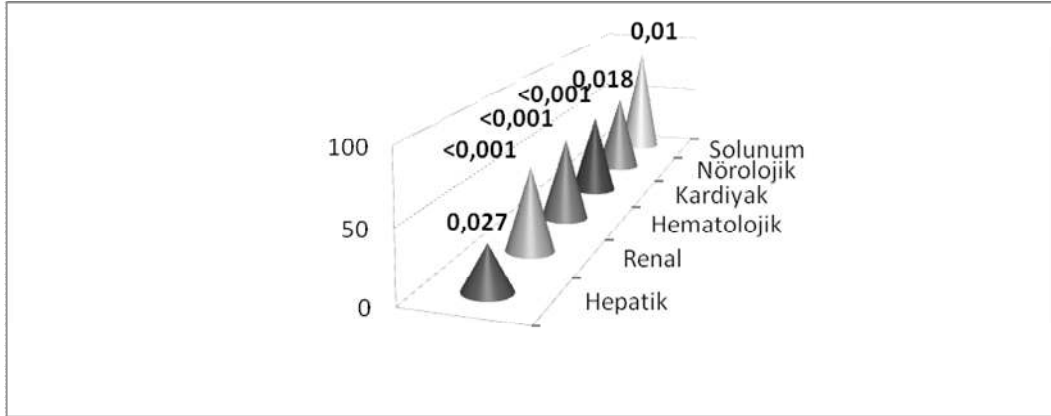
**Şekil 4.2** Çalışma S1(n=26), S2(n=19) ve Kontrol S (n=66) gruplarının organ yetmezliklerine göre karşılaştırılmaları



**Şekil 4.3** Çalışmaya katılan hastaların yatıştaki organ yetmezliği (n=111)

#### 4.1.2.2. E grubunda ÇOYS değerlendirilmesi

Çalışma E grubu, Kontrol E grubu ile başvuru anındaki organ yetmezliği açısından karşılaştırıldığında; Çalışma E grubunda hepatik yetmezlik hariç diğer organ yetmezliklerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görüldü (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4** Exitus olan hastaların (n=25) yatıştaki organ yetmezlik yüzdeleri ve exitus olmayan hastalara oranla istatistiksel p değerleri

#### 4.1.3. Yoğun bakım skorlamalarının değerlendirilmesi

Çalışmadaki 3 grubun (S, Ç, E) yoğun bakıma yatış anındaki skorları (PRISM-3, PIM-2 PELOD) değerlendirildi.

##### 4.1.3.1. S grubunun skorlamalarının değerlendirilmesi

Kontrol grubu S ile Çalışma grubu S arasında her üç skorlamada da anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Çalışma grubu S’de PELOD için ortalama değer 12 iken kontrol grubu S’de bu 1 olarak saptandı. Çalışma grubu S’de PIM-2 için ortalama değer 23,4 iken Kontrol grubu S’de bu 4,4 saptandı. Çalışma grubu S’de PRISM-3 için ortalama değer 10 iken Kontrol S’de 2 olarak saptandı (Tablo 4.10).

S grubunda PIM-2 için yapılan ROC analizinde ise eşik değer için EAA 0,724 anlamlı olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Bu EAA’da en tepe noktası olarak saptanan 2.9 eşik değeri. Bu da çalışmadaki hastalarda PIM-2 skorlaması açısından mortalite için saptanan eşik değeri göstermektedir. PIM-2 için saptanan eşik değerin duyarlılığı 48% ve özgünlüğü 91% idi. Yine bu eşik değer için atfedilen risk (TRR) 16.1 olarak saptandı. Bu eşik değer için Çalışma grubu S’de pozitif kestirim değeri (PPD) 88%, Kontrol grubu Ç’de negatif kestirim değeri (NPD) 54% olarak saptandı.



#### **4.1.3.2. Ç grubunun skorlamalarının değerlendirilmesi**

Çalışma grubu Ç'de PELOD skorlaması ortanca değeri 21 iken Kontrol grubu Ç'de bu 1 saptandı. PIM-2'nin Çalışma Ç'de ortanca değeri 28,8; Kontrol Ç'de ise 2,7 olarak saptandı. (Tablo 4.10).

Ç grubunda PELOD skorlaması için yapılan ROC analizinde, eşik değeri için EAA 0,724 anlamlı olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Bu EAA'daki en tepe noktası olarak saptanan 11 eşik değeri. PELOD için bu eşik değeri 74% duyarlılık ve 95% özgünlükle saptandı. Yine bu eşik değeri için TRR 59.3 olarak değerlendirildi. Bu eşik değeri için Çalışma grubu Ç'de PPD 92%; Kontrol grubu Ç'de NPD 83% olarak saptandı.

#### **4.1.3.3. E grubunun skorlamalarının değerlendirilmesi**

Başvuru anında bakılan PIM-2 değerleri, Çalışma grubu E'de saptanan ortanca değeri 33,3% iken Kontrol E'de 5,45% olarak saptandı. PIM-2 skoru açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Başvuruda bakılan PRISM-3 skorları ortanca değeri ise Çalışma grubunda 13; Kontrol grubunda ise 3 olarak saptandı (Tablo 4.10).

Bu hastalarda PIM-2 için yapılan ROC analizinde ise EAA 0,868 anlamlı olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Bu EAA'da en tepe noktası olarak saptanan 23,4% eşik değeri. Bu eşik değeri üzerinde skoru olan hastaların mortalitesi üzerinde artan etkinlik için değerlendirme yapıldı. PIM-2 için bu eşik değeri 80% duyarlılık ve 81% özgünlükle saptandı. Yine bu eşik değeri için TRR 17,5 olarak değerlendirildi. Bu eşik değeri için Çalışma grubu Ç'de PPD 55%, Kontrol grubu Ç'de NPD 93% olarak saptandı.

Hastalarda PRISM-3 için yapılan ROC analizinde ise EAA 0,868 anlamlı olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Bu EAA'da en tepe noktası olarak saptanan 7 eşik değeri. PRISM-3 için bu değeri mortaliteyi öngörmedeki duyarlılığı % 80 ve özgünlüğü % 72, TRR 10 olarak değerlendirildi. Bu eşik değeri için Çalışma grubu E'de PPD % 45, Kontrol grubu E'de NPD 92% olarak saptandı.

**Tablo 4.10.** S, Ç, E gruplarında, PELOD, PIM-2 ve PRISM-3 skorlarının değerlendirilmesi

|           | PELOD                      |                   | PIM-2                      |                   | PRISM-3                      |                   |
|-----------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
|           | Ortanca<br>(En az-EnFazla) | Ortalama<br>(±SD) | Ortanca<br>(En az-EnFazla) | Ortalama<br>(±SD) | Ortanca<br>(En az- En fazla) | Ortalama<br>(±SD) |
| Çalışma S | 12 (0-61)                  | 14,58±14,9        | 23,4 (0,3-96,5)            | 27,3±26,4         | 10 (0-44)                    | 12±10             |
| Kontrol S | 1 (0-42)                   | 6,7±10,2          | 4,4 (0,2-97,8)             | 13,8 ±22,3        | 2 (0-44)                     | 5,6±8,9           |
| Çalışma Ç | 21 (0-61)                  | 19,7±14,2         | 28,8 (1,6-97,8)            | 34,68±29,9        | 13 (0-44)                    | 15,64±10,98       |
| Kontrol Ç | 1 (0-13)                   | 2,7±4,1           | 2,75 (0,2-45,9)            | 8±11,2            | 2 (0-15)                     | 2,8±3,3           |
| Çalışma E | 21 (1-42)                  | 19±14,9           | 33,3 (3,6-97,8)            | 46±31,8           | 13 (0-44)                    | 16,96±12,86       |
| Kontrol E | 1 (0-61)                   | 7,2±10,9          | 5,45 (0,2-77,8)            | 11,5±15,6         | 3 (0-36)                     | 5,7±7,11          |

**Tablo 4.11.** S, Ç, E gruplarında PELOD, PIM-2 ve PRISM-3 skorlarının eşik değerinin saptanması

| PELOD |            |            |         |     |     |     | PIM-2      |            |         |     |     |     | PRISM-3    |            |         |     |     |     |
|-------|------------|------------|---------|-----|-----|-----|------------|------------|---------|-----|-----|-----|------------|------------|---------|-----|-----|-----|
| Grup  | Eşik Değer | Duyarlılık | Özgülük | TRR | PPD | NPD | Eşik Değer | Duyarlılık | Özgülük | TRR | PPD | NPD | Eşik Değer | Duyarlılık | Özgülük | TRR | PPD | NPD |
| S     | 1          | 54         | 75      | 3,7 | 76  | 53  | 2,9        | 48         | 91      | 16  | 88  | 54  | 5          | 69         | 73      | 6,3 | 79  | 62  |
| Ç     | 11         | 74         | 95      | 5,3 | 92  | 83  | 6,6        | 87         | 70      | 16  | 68  | 88  | 7          | 80         | 90      | 40  | 86  | 86  |
| E     | 13         | 56         | 83      | 6,5 | 50  | 86  | 23,4       | 80         | 81      | 17  | 55  | 93  | 7          | 80         | 72      | 10  | 45  | 92  |

#### 4.1.4. Sağkalım sürelerinin hasta grupları arasında değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan 111 hastanın 25'i exitus olur iken genel sağkalım 77,5% olarak gerçekleşti.

##### 4.1.4.1. Sepsis grubunda sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

Mortalite açısından karşılaştırıldığında Çalışma S-1 (7/26) ile Kontrol S (10/66) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0,032$ ). Çalışma grubu S-2'de (8/19) mortalite, Kontrol-S grubundan daha yüksekti ( $p=0,002$ ). Çalışma grubu S-1 ile S-2 arasında fark saptanmadı ( $p=0,213$ ).

##### 4.1.4.2. ÇOYS grubunda sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

Çalışma grubu Ç (11/47) ile Kontrol grubu Ç (4/64) arasında sağkalım anlamlı farklıydı ( $p<0,001$ ).

## 4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların EKG incelemelerinde tamamının sinüs ritminde oldukları görüldü. Sinüs ritminde olmayan 14 hasta çalışma dışı bırakıldı.

### 4.2.1. Sepsis grubunda KHD parametrelerinin incelenmesi

Başvuru anında RMSSD, NN50 ve pNN50 değerlerinde, Kontrol S grubuna göre saptanan istatistiksel olarak anlamlı düşüklük, Çalışma S-1 grubunda parasempatik disfonksiyon olduğunu göstermektedir (sırasıyla  $p=0.01$ ;  $0.008$ ;  $0.004$ ). Çalışma S-1 grubunda, Kontrol S grubuna göre total fonksiyon (parasempatik+sempatik) bozukluğunu gösteren SDNN, Ti ve Li değerlerinde çıkan düşüklük, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.026$ ,  $p=0.016$   $p=0.004$ ). Hastalardan alınan kayıtlarda frekansa dayalı ölçümlerde LF, HF, nLF ve nHF değerleri Kontrol S grubuna göre Çalışma S-1 grubunda daha düşük saptandı. Parasempatik disfonksiyonu gösteren HF ve nHF ortanca değerlerinin Çalışma S grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla  $p=0.012$ ;  $p=0.003$ ). Hem sempatik hem de parasempatik disfonksiyonu gösteren nLF değerinde de benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ( $p=0.003$ ). nLF/nHF Çalışma S-1'de Kontrol S'e göre daha yüksekti ve bu yüksekliğin gösterdiği sempatik hakimiyet istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,003$ ) (Tablo 4.12).

Çalışma S-2 grubunda, Kontrol S grubuna göre total fonksiyon (parasempatik+sempatik) bozukluğunu gösteren SDNN, SDANN, SDNNi, Ti ve Di değerlerinde çıkan düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.013$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0,016$ ). Hem sempatik hem de parasempatik disfonksiyonu gösteren LF değerinde de benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük görüldü ( $p=0.007$ ) (Tablo 4.12).

Çalışma S-1'e göre S-2 grubunda hem sempatik hem de parasempatik disfonksiyonu gösteren nLF değerinde de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ( $p=0.007$ ). Parasempatik disfonksiyonu gösteren nHF ortanca değerinin Çalışma S-1 grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.008$ ). nLF/nHF oranının Çalışma S-1'de, Çalışma S-2'ye göre yüksekliği sempatik

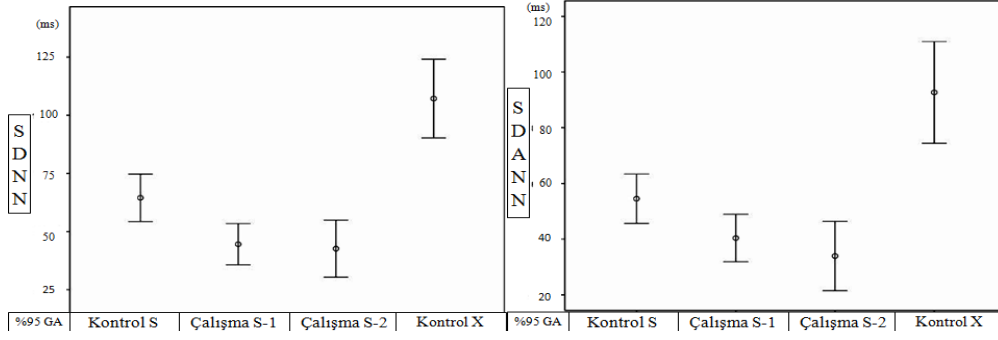
hakimiyeti göstermektedir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 4.12). Çalışma S-1, Çalışma S-2, Kontrol S ve Kontrol X gruplarının KHD parametrelerinin karşılaştırılması Şekil 4.5 - 4.18’de görülmektedir.

**Tablo 4.12.** Kontrol S, Çalışma S-1 ve Çalışma S-2’li hasta grupları içerisindeki KHD parametrelerinin ortanca ile ortalama değerleri

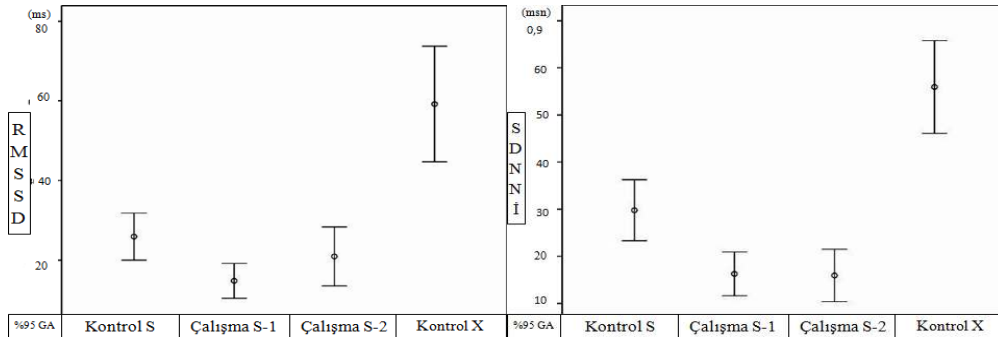
|          | Kontrol S                   |                  | Çalışma S-1                 |                  | Çalışma S-2                  |           |
|----------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------|-----------|
|          | Ortanca<br>(En az-En fazla) | Ortalama<br>(SD) | Ortanca<br>(En az-En fazla) | Ortalama<br>(SD) | Ortanca<br>(En az -En fazla) | Ortalama  |
| SDNN     | 55,9 (17,3-234,4)           | 64,4±40,8        | 38,6 (20,2-96)              | 44,5± 20,9       | 37,5 (14,5-106,8)            | 42,6±25,4 |
| SDANN    | 44 (11,5-181,8)             | 54,5± 35         | 35,7 (19,2-96,5)            | 40,4± 20,1       | 22,9 (7,9-105,9)             | 33,9±25,8 |
| RMSSD    | 22,1 (5,1-159,8)            | 25,9±25,8        | 8,3 (4,4-34)                | 14,7± 10,3       | 14,5 (4,7-56,9)              | 20,9±15,3 |
| SDNNi    | 20,6 (5,1-142,9)            | 29,7± 25         | 13,4 (3,9-45,5)             | 16,2± 10,9       | 14,1 (4,2-45,5)              | 15,9±11,5 |
| NN50     | 2287 (12-51698)             | 6459±10709       | 227,5 (0-11546)             | 1857±2961        | 517 (17-16909)               | 2720±4648 |
| pNN50    | 1,64 (0,008-50,2)           | 5,4± 9,7         | 0,14 (0-6,75)               | 1,1± 1,8         | 0,31 (0,01-9,37)             | 1,6± 2,8  |
| Ti       | 13,6 (3,4-77,7)             | 17,4±13          | 9 (3,7-29,2)                | 10,9±5,9         | 5,7 (3,1-50)                 | 10,5±10,6 |
| Di       | 50 (11-177)                 | 57± 38,3         | 22 (11-94)                  | 32,7± 25,3       | 33 (0-88)                    | 33,8±24,6 |
| Li       | -67 (-412- -8,3)            | -105,2± 104      | -183 (-392--11,3)           | -197± 140        | -113,5 (-419--9,2)           | -166±144  |
| LF       | 0,0038 (0,00001-0,3)        | 0,02±0,04        | 0,001(0,00001-0,08)         | 0,06±0,016       | 0,0003(0,00001-0,3)          | 0,02±0,08 |
| HF       | 0,002(0,00001-0,3)          | 0,01±0,05        | 0,0003(0,0001-0,03)         | 0,002±0,07       | 0,0002(0,00001-0,1)          | 0,01±0,03 |
| nLF      | 0,63 (0,17-0,96)            | 0,65±0,18        | 0,85 (0,09-0,98)            | 0,78±0,19        | 0,72 (0,13-0,93)             | 0,59±0,27 |
| nHF      | 0,37 (0,05-0,85)            | 0,35±0,19        | 0,15(0,02-0,9)              | 0,22±0,19        | 0,28 (0,07-0,89)             | 0,4± 0,27 |
| nLF/ nHF | 1,6 (0,2-19,2)              | 3,6±4,3          | 5,7 (0,1-49)                | 7,2± 9,3         | 2,57 (0,1-13,2)              | 3,1 ± 3,3 |

**Tablo 4.13.** Kontrol S, Çalışma S-1 ve Çalışma S-2 grupları KHD parametrelerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması

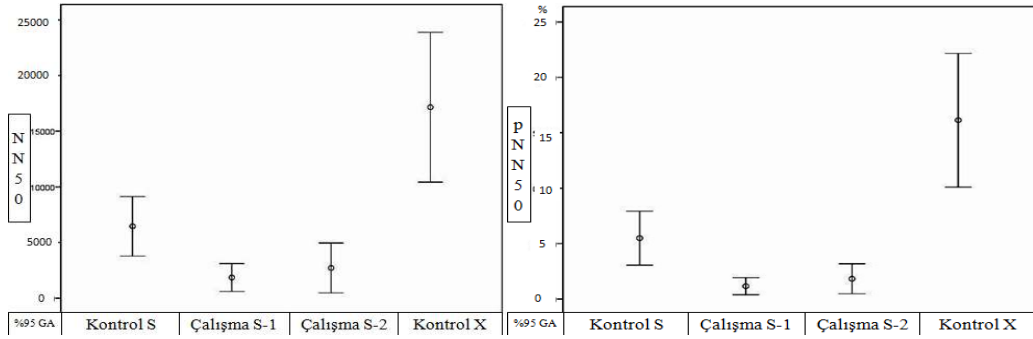
|                       | Kontrol S<br>Çalışma S-1 | Kontrol S<br>Çalışma S-2 | Çalışma S-1<br>Çalışma S-2 |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                       | p değeri                 | p değeri                 | p değeri                   |
| SDNN(ms)              | <b>0.026</b>             | <b>0.013</b>             | 0.574                      |
| SDANN(ms)             | 0.077                    | <b>0.006</b>             | 0.129                      |
| RMSSD(ms)             | <b>0.01</b>              | 0.392                    | 0.74                       |
| SDNNi(ms)             | <b>0.007</b>             | <b>0.011</b>             | 0.714                      |
| NN50                  | <b>0.008</b>             | 0.095                    | 0.368                      |
| pNN50 (%)             | <b>0.004</b>             | 0.087                    | 0.293                      |
| Ti                    | <b>0.016</b>             | <b>0.002</b>             | 0.245                      |
| Di                    | <b>0.005</b>             | <b>0.016</b>             | 0.68                       |
| Li                    | <b>0.006</b>             | 0.146                    | 0.448                      |
| LF (ms <sup>2</sup> ) | 0.064                    | <b>0.007</b>             | 0.132                      |
| HF(ms <sup>2</sup> )  | <b>0.012</b>             | 0.066                    | 0.943                      |
| nLF                   | <b>0.003</b>             | 0.534                    | <b>0.007</b>               |
| nHF                   | <b>0.003</b>             | 0.54                     | <b>0.008</b>               |
| nLF/ nHF              | <b>0.003</b>             | 0.534                    | <b>0.007</b>               |



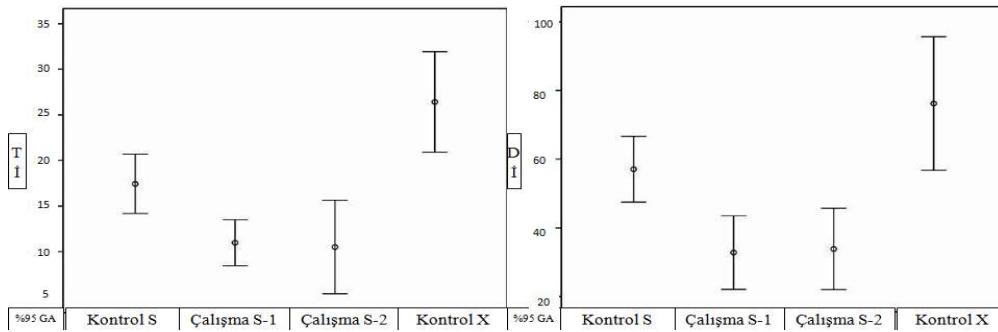
**Şekil 4.5.** SDNN için S grubu sonuçları **Şekil 4.6.** SDANN için S grubu sonuçları



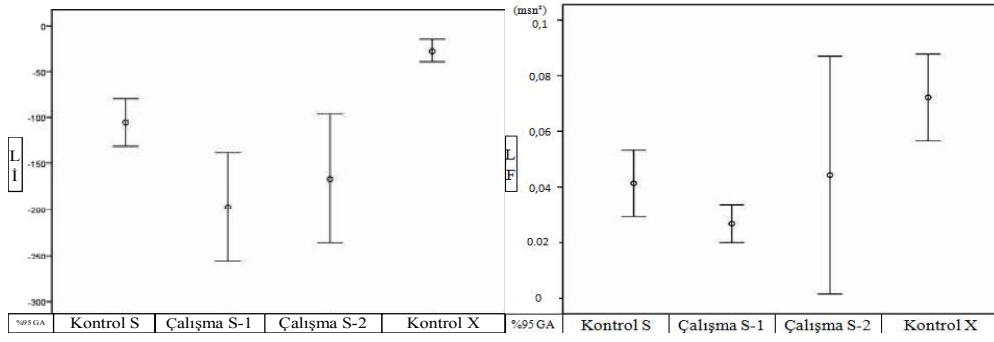
**Şekil 4.7.** RMSSD için S grubu sonuçları **Şekil 4.8.** SDNNi için S grubu sonuçları



**Şekil 4.9.** NN50 için S grubu sonuçları **Şekil 4.10.** pNN50 için S grubu sonuçları

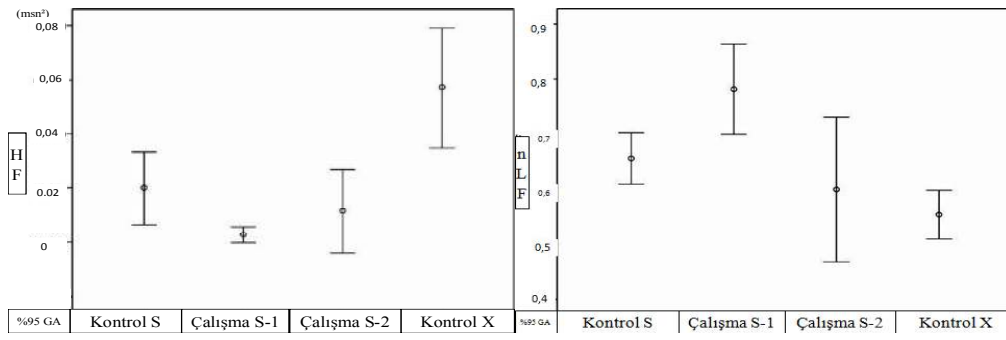


**Şekil 4.11.** Ti için S grubu sonuçları **Şekil 4.12.** Di için S grubu sonuçları



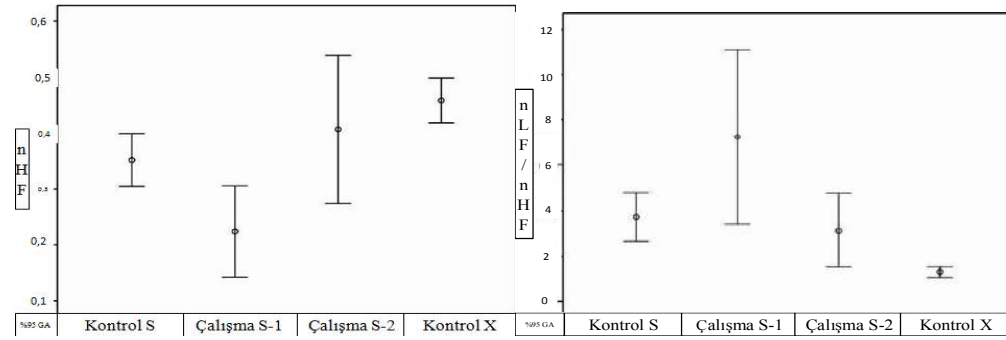
Şekil 4.13. Li için S grubu sonuçları

Şekil 4.14. LF için S grubu sonuçları



Şekil 4.15. HF için S grubu sonuçları

Şekil 4.16y nLF için S grubu sonuçları



Şekil 4.17. nHF için S grubu sonuçları

Şekil 4.18. nLF/nHF için S grubu sonuçları

#### 4.2.2. Çalışma grubu Ç’de KHD parametrelerinin incelenmesi

Çalışma Ç’yi Kontrol Ç ile karşılaştırdığımızda; zamana bağımlı parametrelerin tamamında ve nLF, nHF ve nLF/nHF dışındaki frekansa bağımlı parametrelerde istatistiksel farklılık saptandı (Tablo 4.14). Çalışma Ç grubunda KHD parametrelerindeki bu düşüklük otonomik disfonksiyonu göstermektedir. Organ sistem yetmezliklerine göre KHD parametrelerinin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4.15’de görülmektedir.

**Tablo 4.14.** Çalışma Ç ve Kontrol Ç’nin KHD parametrelerinin ortalanca, ortalama ve p değerleri

|          | Çalışma Ç (n=45)            |                | Kontrol Ç (n=62)            |               | p değeri |
|----------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|----------|
|          | Ortanca<br>(En az-En fazla) | Ortalama(±SD)  | Ortanca<br>(En az-En fazla) | Ortalama(±SD) |          |
| SDNN     | 32,8 (14,5-106,8)           | 39,4±21,4      | 63,3 (19,4-234,4)           | 68,1± 39,7    | <0.001   |
| SDANN    | 26,2 (7,9-105,9)            | 33,4± 21,1     | 49,5 (11,5-181,8)           | 58± 34,6      | <0.001   |
| RMSSD    | 10,5 (4,4-56,9)             | 15,9± 12,5     | 23,5 (4,8-159,8)            | 27,3± 23,5    | <0.001   |
| SDNNi    | 10,6 (4,2-45,5)             | 14,1± 9,5      | 23,6 (3,9-142,9)            | 31,6± 25,7    | <0.001   |
| NN50     | 306(0-16909)                | 2022± 3817     | 2711 (4-51698)              | 6752± 10756   | <0.001   |
| pNN50    | 0,2 (0-9,3)                 | 1,2± 2,2       | 2,1 (0,003-50,22)           | 5,7± 9,7      | <0.001   |
| Ti       | 7,7 (3,1-50)                | 9,9±7,8        | 14,1 (3,4-77,7)             | 18,2±12,9     | <0.001   |
| Di       | 22(0-133)                   | 32,5±29,4      | 50 (11-177)                 | 58,3±35,6     | <0.001   |
| Li       | -177,1(-419- -9,2)          | -201,5± -140,9 | -56,6 (-392,8- -8,3)        | -89,8± 89,3   | <0.001   |
| LF       | 0,0003(0,00001-0,3)         | 0,011±0,056    | 0,006(0,00002-0,31)         | 0,023±0,04    | <0.001   |
| HF       | 0,0001 (0,00001-0,1)        | 0,005±0,02     | 0,0029 (0,003-0,317)        | 0,021±0,055   | <0.001   |
| nLF      | 0,79 (0,09-0,98)            | 0,66± 0,26     | 0,66 (0,41-0,94)            | 0,67±0,16     | 0.655    |
| nHF      | 0,21 (0,02-0,9)             | 0,33±0,26      | 0,36 (0,06-0,8)             | 0,32±0,17     | 0.580    |
| nLF/ nHF | 3,76 (0,1-49)               | 5,4± 8         | 1,88 (0,68-15,6)            | 3,5± 3,4      | 0.631    |
| PELOD    | 21(0-61)                    | 19,7±14,2      | 1 (0-13)                    | 2,7±4,1       | <0.001   |

**Tablo 4.15.** Organ sistem yetmezliklerine göre hastaların KHD parametrelerinin ortancası, ortalaması ve aralarındaki istatistiksel ilişki

|                          | Solunum (n=66)                  |                   |          | Hepatik (n=18)                  |                   |          | Nörolojik (n=44)                |                   |          | Hematolojik (n=25)              |                   |          | Renal (n=24)                    |                   |          | Kardiyak (n=29)                 |                   |          |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|---------------------------------|-------------------|----------|---------------------------------|-------------------|----------|---------------------------------|-------------------|----------|---------------------------------|-------------------|----------|---------------------------------|-------------------|----------|
|                          | Ortanca<br>(En az-<br>en fazla) | Ortalama<br>(±SD) | p değeri | Ortanca<br>(En az-<br>en fazla) | Ortalama<br>(±SD) | p değeri | Ortanca<br>(En az-<br>en fazla) | Ortalama<br>(±SD) | p değeri | Ortanca<br>(En az-<br>en fazla) | Ortalama<br>(±SD) | p değeri | Ortanca<br>(En az-<br>en fazla) | Ortalama<br>(±SD) | p değeri | Ortanca<br>(En az-<br>en fazla) | Ortalama<br>(±SD) | p değeri |
| SDNN<br>(ms)             | 35,5<br>(14,5-106)              | 43,1±22,8         | <0.001   | 41,5<br>(21,5-105)              | 48,2±23,3         | 0.42     | 34,1<br>(14,5-106)              | 42,3±22,5         | 0.001    | 34,4<br>(16,4-106)              | 43,2±25,8         | 0.022    | 30,2<br>(14,5-106,8)            | 40,5±26           | 0.004    | 30,2<br>(14,5-106,8)            | 37,7±22,2         | <0.001   |
| SDANN<br>(ms)            | 30,6<br>(7,9-105,9)             | 37,6±22,3         | <0.001   | 28,5<br>(19,9-101,2)            | 39,8±22,4         | 0.33     | 27,7<br>(7,9-105,9)             | 35,7±22,6         | 0.001    | 26,5<br>(12,6-105)              | 36,6±26,3         | 0.017    | 23,9<br>(7,9-105,9)             | 34,4±26,6         | 0.004    | 24,9<br>(7,9-105,9)             | 31±21,8           | <0.001   |
| RMSSD<br>(ms)            | 11,4<br>(4,4-56,9)              | 15,9±11,7         | <0.001   | 12,9<br>(5,2-56,9)              | 17,5±13,8         | 0.27     | 11,5<br>(4,4-56,9)              | 16,3±11,9         | 0.004    | 10,5<br>(5,2-46,4)              | 16,1±12,4         | 0.047    | 10<br>(5,2-49)                  | 14,7±12,3         | 0.012    | 11<br>(4,7-56,9)                | 17,3±14,2         | 0.058    |
| SDNNİ<br>(ms)            | 12,5<br>(3,9-123,2)             | 16,7±16,8         | <0.001   | 13,8<br>(5,2-40,5)              | 16,2±10,5         | 0.1      | 12<br>(4,2-45,5)                | 15,3±10,7         | 0.001    | 8<br>(4,2-45,5)                 | 13,6±10,7         | 0.001    | 9,1<br>(4,2-45,5)               | 14,5±12,2         | 0.002    | 8,2<br>(4,2-45,5)               | 13,5±10,2         | <0.001   |
| NN50                     | 311<br>(0-16909)                | 2043±3626         | <0.001   | 603<br>(46-16909)               | 2590 ±4760        | 0.45     | 312,5<br>(0-16909)              | 2156±3798         | 0.007    | 311<br>(20-13311)               | 1848±3517         | 0.024    | 290<br>(20-13862)               | 1852±4008         | 0.009    | 306<br>(17-16909)               | 2380±4537         | 0.027    |
| pNN50<br>(%)             | 0,24<br>(0-21,3)                | 1,6±3,3           | <0.001   | 0,39<br>(0,02-7,7)              | 1,6±2,5           | 0.54     | 0,25<br>(0-9,3)                 | 1,3±2,2           | 0.004    | 0,2<br>(0,12-9,3)               | 1,3±2,4           | 0.035    | 0,15<br>(0,01-9,3)              | 1,2±2,7           | 0.009    | 0,17<br>(0,01-9,3)              | 1,53±2,67         | 0.026    |
| Ti                       | 9,2<br>(3,1-50)                 | 10,9±8            | <0.001   | 10,1<br>(3,9-50)                | 13,1±11,3         | 0.29     | 8<br>(3,1-50)                   | 10,6±8,2          | <0.001   | 7,5<br>(3,7-25,2)               | 9,2±5,6           | 0.002    | 6,7<br>(3,1-17,6)               | 8,5±4,5           | 0.001    | 6,5<br>(3,1-46,8)               | 9,4±8,8           | <0.001   |
| Di                       | 22<br>(0-133)                   | 34,2±28,5         | <0.001   | 33<br>(11-133)                  | 42,7±33,9         | 0.55     | 24,5<br>(0-94)                  | 33,8±27,3         | 0.001    | 22<br>(11-94)                   | 31,7±26           | 0.013    | 22<br>(11-88)                   | 26,9±20,9         | 0.001    | 22<br>(0-133)                   | 31,6±29,8         | 0.002    |
| Li                       | -126,7<br>(-419- -9,2)          | -187±137          | <0.001   | -102,1<br>(-376- -9,2)          | -160,1±122        | 0.18     | -108,1<br>(-419,1- -9)          | -121,8±141        | 0.001    | -177<br>(-412- -9)              | -195±134          | 0.019    | -253,2<br>(-412-16,1)           | -214±130          | 0.001    | -250,1<br>(-419,2-9,2)          | -211±147          | 0.003    |
| LF (ms <sup>2</sup> )    | 0,0005<br>(0,0001-0,3)          | 0,01±0,048        | <0.001   | 0,004<br>(0,00001-0,38)         | 0,028±0,092       | 0.09     | 0,0006<br>(0,00001-0,3)         | 0,012±0,058       | 0.001    | 0,00017<br>(0,00001-0,03)       | 0,002±0,006       | <0.001   | 0,0001<br>(0,00001-0,04)        | 0,004±0,01        | <0.001   | 0,0002<br>(0,00001-0,38)        | 0,015±0,071       | <0.001   |
| HF<br>(ms <sup>2</sup> ) | 0,00015<br>(0,00001-0,1)        | 0,004±0,017       | <0.001   | 0,0001<br>(0,00002-0,1)         | 0,007±0,029       | 0.13     | 0,0001<br>(0,00001-0,3)         | 0,005±0,02        | <0.001   | 0,00006<br>(0,00002-0,06)       | 0,003±0,01        | <0.001   | 0,0001<br>(0,00002-0,06)        | 0,005±0,018       | 0.001    | 0,0001<br>(0,00001-0,12)        | 0,007±0,02        | 0.001    |
| nLF                      | 0,8<br>(0,09-0,98)              | 0,7±0,24          | 0.014    | 0,76<br>(0,17-0,94)             | 0,68±0,23         | 0.82     | 0,8<br>(0,13-0,98)              | 0,69±0,25         | 0.13     | 0,7<br>(0,09-0,96)              | 0,6±0,28          | 0.203    | 0,69<br>(0,09-0,96)             | 0,6±0,28          | 0.276    | 0,74<br>(0,13-0,96)             | 0,61±0,27         | 0.185    |
| nHF                      | 0,21<br>(0,02-0,9)              | 0,3±0,24          | 0.013    | 0,23<br>(0,06-0,85)             | 0,31±0,23         | 0.77     | 0,21<br>(0,02-0,98)             | 0,31±0,25         | 0.12     | 0,27<br>(0,05-0,9)              | 0,39±0,28         | 0.226    | 0,33<br>(0,05-0,9)              | 0,39±0,28         | 0.295    | 0,27<br>(0,05-0,89)             | 0,38±0,28         | 0.298    |
| nLF/<br>nHF              | 3,7<br>(0,1-49)                 | 5,4±6,9           | 0.014    | 3,3<br>(0,2-15)                 | 4,2±4             | 0.8      | 0,21<br>(0,12-80)               | 3,8±8,2           | 0.13     | 2,7<br>(0,1-19,2)               | 3,6±4,3           | 0.212    | 2,11<br>(0,1-49)                | 4,1±5,1           | 0.287    | 2,74<br>(0,15-19,2)             | 3,8±4,4           | 0.298    |



#### 4.2.3. Çalışma grubu E’de KHD parametrelerinin incelenmesi

Çalışma E ile Kontrol E gruplarının başvuru anındaki KHD parametrelerini karşılaştırdığımızda ise parasempatik disfonksiyonu gösteren RMSSD, NN50 ve pNN50 değerlerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.003$ ). Total fonksiyon bozukluğunu gösteren SDNN, Ti, Li’nin Çalışma E grubundaki değerlerindeki düşüklükte de istatistiksel farklılık saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ). Parasempatik disfonksiyonu gösteren LF ile hem parasempatik hem de sempatik disfonksiyonu gösteren HF değerinde de benzer şekilde farklılık saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ;  $p=0.001$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Çalışma ve Kontrol E’nin KHD parametrelerinin ortancası, ortalaması ve aralarındaki ilişki

|          | Çalışma E (n=25)         |                     | Kontrol E (n=86)         |                     | p değeri         |
|----------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|------------------|
|          | Ortanca (En az-En fazla) | Ortalama( $\pm$ SD) | Ortanca (En az-En fazla) | Ortalama( $\pm$ SD) |                  |
| SDNN     | 31,7 (14,5-96,4)         | 37,6 $\pm$ 21,7     | 48,5 (15,2-234,4)        | 61,1 $\pm$ 37,6     | <b>0.001</b>     |
| SDANN    | 28,3 (7,9-79,5)          | 30,9 $\pm$ 216      | 42,4 (11,5-181,8)        | 52,2 $\pm$ 33,5     | <b>0.002</b>     |
| RMSSD    | 8,4 (4,4-49)             | 13,9 $\pm$ 11       | 20,9 (4,7-159,8)         | 24,8 $\pm$ 21,8     | <b>0.002</b>     |
| SDNNi    | 8,3 (4,2-45,5)           | 14,6 $\pm$ 12,3     | 19,4 (3,9-142,9)         | 26,9 $\pm$ 23,6     | <b>0.002</b>     |
| NN50     | 305 (0-13862)            | 1683 $\pm$ 3458     | 1882 (4-51698)           | 5606 $\pm$ 9657     | <b>0.003</b>     |
| pNN50    | 0,15 (0-8,9)             | 1 $\pm$ 2,1         | 1,25 (0,003-50,2)        | 4,6 $\pm$ 8,6       | <b>0.003</b>     |
| Ti       | 6 (3,1-29,2)             | 9,1 $\pm$ 6,2       | 12,8 (3,4-77,7)          | 16,3 $\pm$ 12,4     | <b>0.001</b>     |
| Di       | 11,1 (11-88)             | 29,6 $\pm$ 26,7     | 44 (0-177)               | 52,3 $\pm$ 36       | <b>0.002</b>     |
| Li       | -275,9 (-412- -13)       | -220 $\pm$ 148      | -73 (-419,1- -8,3)       | -113 $\pm$ 110      | <b>0.002</b>     |
| LF       | 0,00017 (0,00001-0,82)   | 0,007 $\pm$ 0,019   | 0,0031 (0,00004-0,38)    | 0,21 $\pm$ 0,05     | <b>&lt;0.001</b> |
| HF       | 0,00012 (0,00002-0,61)   | 0,003 $\pm$ 0,012   | 0,001(0,00001-0,31)      | 0,017 $\pm$ 0,05    | <b>0.001</b>     |
| nLF      | 0,79 (0,09-0,98)         | 0,6 $\pm$ 0,29      | 0,72 (0,13-0,95)         | 0,66 $\pm$ 0,18     | 0.653            |
| nHF      | 0,21 (0,02-0,9)          | 0,37 $\pm$ 0,29     | 0,29 (0-0,89)            | 0,31 $\pm$ 0,19     | 0.669            |
| nLF/ nHF | 3,76 (0,1-49)            | 5,94 $\pm$ 10       | 2,48 (0,15-19)           | 3,95 $\pm$ 3,91     | 0.671            |
| PRISM-3  | 13 (0-44)                | 16,96 $\pm$ 12,6    | 3 (0-36)                 | 5,7 $\pm$ 7,1       | <b>&lt;0.001</b> |
| PIM-2    | 33,3 (3,6-97,8)          | 46 $\pm$ 31,8       | 5,45 (0,2-77,8)          | 11,5 $\pm$ 15,6     | <b>&lt;0.001</b> |

#### 4.2.4. Hastaların 3. ve 7. günündeki KHD parametrelerinin karşılaştırılması

Yatışta Kontrol S grubunda olan hastalar, 3.gün sepsis gelişimine göre (Kontrol S ve Çalışma S) 2 gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki hastaların ilk günlük KHD parametreleri karşılaştırıldığında hiç bir parametrede anlamlı istatistiki farklılık saptanmadı (Tablo 4.17). Yine 3.gün Kontrol S olarak değerlendirilen hastalar, ilk günlük Kontrol S ve Çalışma S durumlarına göre 2 gruba ayırdık. Başvuru anında Çalışma S olarak değerlendirilenlerle, Kontrol S olarak takip edilen hastaların 3.günlük KHD parametleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 4.18).

**Tablo 4.17.** 3.gün Kontrol ve Çalışma S durumlarına göre, başvuru anındaki Kontrol S hastalarının ilk günlük KHD verilerinin karşılaştırılması

|          | 3.gün Kontrol S olanlar<br>(n=17) |             | 3.gün Çalışma S olanlar(n=16) |             | p<br>Değeri |
|----------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------|
|          | Ortanca (En az-En fazla)          | Ortalama    | Ortanca (En az-En fazla)      | Ortalama    |             |
| SDNN     | 50,7 (25,44-89,26)                | 81,7±135,5  | 64,2 (20,2-184,5)             | 76,4±44,75  | 0.423       |
| SDANN    | 42,1(11,5-181,8)                  | 51,4±34,5   | 58,5 (19,2-164,5)             | 66,9±40,4   | 0.423       |
| RMSSD    | 19,2 (4,8-159,8)                  | 26,6±26,6   | 12,2 (5,7-45)                 | 23,9±12,2   | 0.789       |
| SDNNi    | 21,4 (7,08-142,9)                 | 29,5±24,2   | 23,5 (3,9-67)                 | 27,7±19,5   | 0.423       |
| NN50     | 1680 (4-51698)                    | 6258 ±11724 | 3894 (44-18570)               | 5000±4807   | 0.286       |
| pNN50    | 1,49 (0,003-50,2)                 | 4,95±10     | 3,65 (0,003-29)               | 5,4±6,8     | 0.142       |
| Ti       | 13 (3,4-77,7)                     | 17,2±13,2   | 13,9 (4,48-46,8)              | 16,6±11,1   | 0.385       |
| Di       | 44 (11-177)                       | 56,7±37,4   | 61 (11-107)                   | 58,7±33,5   | 0.422       |
| Li       | -63,5 (-385,8- -8,3)              | -89,9±79,5  | -61,4 (-392,8 - -18)          | -102,7 ±104 | 0.256       |
| LF       | 0,0057 (0,00004-0,91)             | 0,41±0,14   | 0,0052 (0-0,2)                | 0,025±0,055 | 0.109       |
| HF       | 0,0017 (0,00001-0,22)             | 0,024±0,062 | 0,0039 (0-0,22)               | 0,018±0,04  | 0.095       |
| nLF      | 0,73 (0,01-0,94)                  | 0,69±0,19   | 0,545 (0,41-0,89)             | 0,63±0,15   | 0.350       |
| nHF      | 0,23 (0-0,59)                     | 0,29±0,15   | 0,465 (0,11-0,6)              | 0,37±0,15   | 0.350       |
| nLF/ nHF | 3,34 (0,73-15,6)                  | 4,29±3,78   | 1,17 (0,68-8,09)              | 2,45±2,15   | 0.100       |

**Tablo 4.18.** Başvuruda Kontrol ve Çalışma S'e göre, 3. gününde Kontrol-S olarak değerlendirilen hastaların 3.gün KHD parametrelerinin karşılaştırma

|          | Başvuru anında Kontrol<br>S(n=41) |             | Başvuruda Çalışma S(n=22) |             | p<br>Değeri |
|----------|-----------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------|
|          | Ortanca (En az-En fazla)          | Ortalama    | Ortanca (En az-En fazla)  | Ortalama    |             |
| SDNN     | 48 (43,76-151,33)                 | 75,9±46,9   | 45,3 (28,5-121,3)         | 61±32,7     | 0.255       |
| SDANN    | 45 (36-120,9)                     | 67,5±38,7   | 42,5 (26,2-100,9)         | 52,9±26,6   | 0.1         |
| RMSSD    | 22,9 (17-88,3)                    | 46,1±37,1   | 31,4 (6,9-58,3)           | 31,4±17,1   | 0.661       |
| SDNNi    | 18,6 (14,2-87,7)                  | 40,3±33,5   | 27,9 (6-57,7)             | 27,9±17,4   | 0.829       |
| NN50     | 16618 (1447-49103)                | 21941±18689 | 11117 (306-31519)         | 10256±10471 | 0,315       |
| pNN50    | 23 (0,81-22854)                   | 4585±1021   | 7,7 (0,22-23)             | 7,6±7,1     | 0.281       |
| Ti       | 21,8 (10,6-38,7)                  | 22,9±12,3   | 18,1 (5-38,7)             | 18±11       | 0.958       |
| Di       | 94 (44-177)                       | 96,2±54,2   | 88 (11-116)               | 72,6±39,3   | 0.726       |
| Li       | -21,5 (-92,4--10,3)               | -46,5±42    | -55,5 (-310,3- -10,3)     | -94,1±98,2  | 0.841       |
| LF       | 0,01 (0,0078-0,093)               | 0,039±0,042 | 0,0052 (0,00001-0,077)    | 0,015±0,024 | 0.762       |
| HF       | 0,013 (0,0048-0,16)               | 0,052±0,067 | 0,0046 (0,000006-0,077)   | 0,013±0,024 | 0.624       |
| nLF      | 0,58 (0,32-0,85)                  | 0,58±0,07   | 0,67 (0,32-0,85)          | 0,65±0,18   | 0.094       |
| nHF      | 0,42 (0,35-0,51)                  | 0,42±0,07   | 0,34 (0,16-0,69)          | 0,36±0,18   | 0.056       |
| nLF/ nHF | 1,02 (0,91-1,62)                  | 2,21±1,74   | 1,98 (0,81-6,021)         | 2,44±2,1    | 0.054       |

#### 4.2.5. Sağlam hastalarla kontrollü karşılaştırma

Serviste 24 saat boyunca herhangi bir tedavi almadan, takip veya test amacıyla yatırılarak izlenen ve KHD'ni etkileyecek durumu olmayan Kontrol X hastalarına holter takıldı. Hastaların verileri, yoğun bakıma alınan Çalışma S hastaları ile karşılaştırıldı. Tablo 4.19'da görüldüğü gibi anlamlı istatistiksel farklılıklar saptandı.

**Tablo 4.19** Çalışma S ile Kontrol X hastalarının KHD parametrelerin karşılaştırılma

|             | Kontrol X (n=20)         |                | Çalışma S (n=44)         |                | p<br>Değeri |
|-------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|-------------|
|             | Ortanca (En az-En fazla) | Ortalama (±SD) | Ortanca (En az-En fazla) | Ortalama (±SD) |             |
| SDNN        | 110,7 (40,8-174,6)       | 107,1± 36,1    | 37,5 (14,5-106,8)        | 43,6±22,8      | <0.001      |
| SDANN       | 90,9 (30,3-150,8)        | 92,6±39        | 31,1 (7,97-105,9)        | 37,5±22,7      | <0.001      |
| RMSSD       | 55,3 (12,5-129,4)        | 59,2±30,9      | 11,7 (4,4-56,9)          | 17,4±13        | <0.001      |
| SDNNi       | 59,1 (24,4-102,8)        | 55,9±21        | 13,5 (3,9-45,5)          | 16,1±11,1      | <0.001      |
| NN50        | 17155 (2241-55360)       | 17156±14373    | 366 (0-16909)            | 2238±3775      | <0.001      |
| pNN50       | 13,3 (1,6-53,1)          | 16,1±12,8      | 0,2 (0-9,3)              | 1,4±2,3        | <0.001      |
| Ti          | 23,6 (12,9-55)           | 26,4±11,7      | 8,9 (3,1-50)             | 10,7±8,2       | <0.001      |
| Di          | 73 (22-150)              | 76,2±41,5      | 27 (0-94)                | 33,2±24,7      | <0.001      |
| Li          | -15,5 (-114- -6)         | -27,5±26,4     | -122,6 (-419- -9)        | -183,7±141,8   | <0.001      |
| LF          | 0,056 (0,006-0,12)       | 0,052±0,033    | 0,0008 (0,00001-0,38)    | 0,014±0,59     | <0.001      |
| HF          | 0,03 (0,008-0,18)        | 0,056±0,04     | 0,0002 (0,00001-0,12)    | 0,006±0,021    | <0.001      |
| nLF         | 0,56 (0,4-0,69)          | 0,55±0,09      | 0,79 (0,09-0,98)         | 0,7±0,24       | <0.001      |
| nHF         | 0,44 (0,31-0,6)          | 0,45±0,08      | 0,21 (0,02-0,9)          | 0,3±0,24       | 0.001       |
| nLF/<br>nHF | 1,27 (0,68-2,2)          | 1,28±0,47      | 3,78 (0,1-49)            | 5,46±7,6       | 0.001       |

## 5. TARTIŞMA

ÇYBÜ'ne yatan sepsisi olan ÇOYS'lu hastaların prognozu, ÇOYS olmayanlara göre daha kötüdür. Sepsis tanısının erken konulması, erken hedefe yönelik tedavi başlanması, ÇOYS'a ait ilk bulguların erken tespiti prognozunu düzeltmede önemlidir. Daha erken tanı konulması ve riskli hastaların ayırt edilebilmesine yönelik pek çok yeni araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmada KHD'nin çocuk yoğun bakıma yatan kritik hastalardaki prognostik önemi araştırılmıştır. Geçerliliği kanıtlanmış güncel skorlama sistemleri ile de hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda başvuru anında yapılan kayıtlarda, Kontrol S ve Çalışma S grupları arasında, KHD parametrelerinde, otonomik disfonksiyonu gösteren (hem sempatik hem parasempatik) anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Çalışma S-1'de Kontrol S'e göre zamansal verilerde (SDNN, RMSSD, SDNNi, NN50, pNN50) istatistiksel olarak anlamlı olan düşüklük ile SDANN parametresindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklük, kardiyak otonomik sistemde sempatik sinir sistemi egemenliğini, parasempatik sinir sisteminde de baskılanmayı gösterir. Çalışma S-1'de Kontrol S'e göre, frekansa dayalı parametrelerden nLF ve nLF/nHF'de yükseklik, nHF'de düşüklük gözlenmektedir. Bu durum zamana dayalı parametrelerle uyumlu olarak kardiyak otonomik sistemde, hem sempatik sinir sistemi aktivasyonu hem de parasempatik sinir sisteminde depresyon şeklinde yorumlanabilen otonomik disfonksiyonu düşündürmektedir. Çalışma S-2'de Kontrol S'e göre zamansal verilerden SDNN, SDANN, SDNNi'deki istatistiksel olarak anlamlı olan düşüklük ile RMSSD, NN50, pNN50'deki istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklük, kardiyak otonomik sistemde sempatik sinir sistemi lehine baskınlığı, parasempatik sinir sisteminde de baskılanmayı gösterir. Çalışma S-1 ile Çalışma S-2 arasında ise istatistiksel olarak sadece frekansa dayalı parametrelerde anlamlı farklılık gözlemlendi. nLF ve nLF/nHF'de olan yükseklikle nHF'deki düşüklük; Kontrol S-1'de Kontrol S-2'e kıyasen sempatik sinir sistem lehine baskınlık, parasempatik sinir sisteminde de baskılanma olarak değerlendirilebilir.

Başvuru anında yapılan kayıtlar ÇOYS açısından irdelendiğinde, Kontrol Ç ile Çalışma Ç arasında farklılıklar izlendi. Çalışma Ç'de Kontrol Ç'ye göre zamansal verilerden SDNN, SDANN, SDANNi, RMSSD, NN50, pNN50'de

istatistiksel olarak anlamlı düşüklük, kardiyak otonomik sistemde sempatik sinir sisteminde baskınlık ile parasempatik sinir sisteminde baskılanmayı gösterir. Frekansa dayalı parametrelerden istatistiksel olarak LF, HF'de anlamlı düşüklük, nHF'de anlamlı olmayan düşüklük, nLF/nHF ve nLF'de anlamlı yükseklik izlendi. LF'deki düşüklüğe rağmen nLF'de yükseklik görüldü. Toplam güçteki değişiklikler ve çevresel etkileri normalize edilmiş değerlerin kayıt süresinin uzunluğundan etkilendiğinden doğru olarak sonuç vermediği düşünüldü. Bunun dışındaki frekansa dayalı parametreler de sempatik baskınlığı ve parasempatik baskılanmayı düşündürdü.

Sonuç olarak çocukluk çağında yapılan bu çalışmada; sepsisli ve ÇOYS'lu hasta grubunlarında sempatik fonksiyonlarda baskınlık, parasempatik fonksiyonlarda baskılanma izlenmektedir. 1. ve 2. dekatta yani çocukluk yaş grubunda sempatik fonksiyonlarda baskınlık görülebilir. Bu şekildeki sempatik baskınlıkta, aşırı uyarılma parasempatik uyarı tarafından karşılanmadığında hastaların durumlarının daha ağır seyredeceği bilinmektedir (88,89).

Son dönemlerde OSS'nin inflamatuvar, metabolik, nöroendokrin olaylarla karşılıklı bir etkileşim içinde olduğu anlaşılmıştır. Primer ve sekonder lenfoid doku sempatik uyarının etkisi altındadır. Sitokin salınımı, bağışıklık hücre aktivitesi ve göçü de adrenerjik sistemin kontrolü altında olmakla birlikte parasempatik nörotransmitter olan asetilkolinin de sitokin salınımını kontrol ettiği söylenmektedir (90,91,92). Huang ve ark.'nın yaptığı kontrollü çalışmada deney farelerine endotoksin infüzyonu sonrasında oluşan yangıya karşı koruyucu olarak sempatik ve parasempatik sistem kuvvetli bir şekilde yanıt vermiştir. Bu aşırı uyarılım sempatik sistemi aktive eder, sempato-parasempatik dengesizlik ortaya çıkarır. Buna karşılık olarak bu hastalarda hayati önemde olan parasempatik sistemin dengeyi sağlamak için aşırı bir yanıt vermesi önemlidir (89). Werdan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ÇOYS'u olan hastalarda OSS'nin özellikle de parasempatik kısmının baskılanması anti-inflamatuvar yanıtta ciddi zayıflamaya neden olmaktadır. Bu hastalardaki kötü prognozu düzeltmek için, parasempatik yanıtı güçlendirecek yeni ilaçların bulunmasının prognozu düzeltmede önemli katkılar sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Bunun için geçmişte kontrollü olarak denenmiş olan ilaçlarla (statinler, beta-blokerler, ACEİ...) otonomik fonksiyonların daha iyi saptanmasına paralel olarak, hastaların sağkalımlarında

iyileşmeler gözlenmiştir. Kardiyak otonomik fonksiyonun düzelmesiyle kardiyak kasılma gücünün arttığı ve sistemik yangının baskılandığı görülmüştür (93).

Çocukluk yaş grubunda daha önce ÇOYS'u ve son tanımlanan haliyle sepsisli hasta grubunu KHD yönünden inceleyen herhangi bir çalışma yoktur. Yetişkin hastalarda yapılan çalışmalar mevcuttur.

Werdan ve ark; kritik hastalarda KHD parametreleriyle gösterilen kardiyak otonomik disfonksiyon (sempatik ve parasempatik sistemin zayıflaması) varlığında prognozun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (93).

Hem sepsis hem de ÇOYS'un içerdiği karışık medyatörler zinciri ve toksinler otonomik dengenin bozulmasına yol açarak KVS'i etkileyebilirler (25, 45, 94). Kuster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; yenidoğan sepsisi ortaya çıkmadan 48 saat öncesinden plazma sitokin seviyelerinde yükselme gözlenir (1). Sitokin seviyelerindeki artış OSS'ini etkiler (23,28,95). ÇOYS ile ilgili bulgular ortaya çıkmadan önce OSS etkilendiğinden, KHD ile ilgili değişikliklerin ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. Sempatik aşırı uyarılma anti-inflamatuvar özelliktedir. Birçok çalışmada sempatik nörotransmitterlerin bu etkisi bildirilmiştir (24). Sempatik aşırı uyarılma IL-10'un baskılanmasına yol açarak TNF- $\alpha$  ve IL 1- $\beta$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanmasına neden olabilir (96, 97).

Sağlam bir parasempatik aktivite, sepsisteki gibi büyük bir inflamatuvar yanıtı ve ÇOYS gibi durumları baskılamak için ön koşuldur (98, 99, 100). Godin ve ark.'nın tezine göre; SIRS yapısında otonomik disfonksiyon mevcut olduğundan dolayı sepsis ve non-enfeksiyöz SIRS'da nöral aracılı organ etkileşimlerinin bozulmasının sonucu ÇOYS ortaya çıkabilir (98,101). Goldstein'in sepsis oluşturduğu denek hayvanlarında göstermesinden sonra, Godin ve arkadaşları da sağlıklı insanlarda endotoksin vererek oluşturulan sepsis sonrası KHD parametrelerinde azalmayı göstererek bu tezlerini desteklemiştir (102,103). Tedavi sonrası bu durumun düzelmesiyle KHD parametrelerinde de iyileşme saptanmıştır (101). Bizim yaptığımız çalışmada da başvuru anında Çalışma S, 3.gününde Kontrol S olarak değerlendirilen hastalar başvuru anından itibaren Kontrol S olarak takip edilen hastalar ile karşılaştırıldı (Tablo 4.17). Bu iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmaması, KHD'nin sepsisle bozulup tedaviyle düzelen bir parametre olması açısından Goldstein ve Godin'in çalışmalarıyla uyumludur. Bundan dolayı ÇOYS ve sepsisli yetişkin hastalarda yapılan çalışmalarda KHD'nin gelecek vaat eden bir yöntem olduğu

düşünülmektedir. (89, 90, 98, 101, 104, 105, 106, 107, 108). Farklı klinik endikasyonlarla yapılan yetişkin çalışmalarında, KHD'nin azalmasıyla otonomik dengenin kaybı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda KHD parametrelerindeki düşüklük, hastalığın şiddeti ve mortalitesiyle ilişkili bulunmuştur (98, 102, 103, 108, 109). Schmidt ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 2 aylığa kadar mortaliteyi tahmin etmede KHD'nin iyi bir gösterge olduğu ve bunların içinden de en fazla lnVLF'nin yararlı olduğu saptamıştır (98). Çalışmamızda da Tablo 4.16'da, mortaliteyi tahmin etmede KHD'nin önemi gösterilmiştir ki bu da literatür ile uyumludur. Başvuru anında yapılan kayıtlarda Çalışma E ile Kontrol E grupları arasında KHD parametreleri açısından farklılıklar saptandı. Çalışma E'nin Kontrol E'ye göre zamansal verilerden SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, NN50 ve pNN50 parametrelerindeki istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğü kardiyak otonomik sistemde sempatik sinir sistemi lehine baskınlığı, parasempatik sinir sisteminde de baskılanmayı gösterir. Frekansa dayalı parametrelerden ise istatistiksel olarak LF, HF'de anlamlı düşüklük, nHF'de anlamlı olmayan düşüklük ile nLF/nHF ve nLF'de anlamlı yükseklik izlendi. LF'deki düşüklüğe rağmen nLF'de yükseklik görüldü. Toplam güçteki değişiklikler ve çevresel etkileri normalize edilmiş değerlerin, kayıt süresinin uzunluğundan etkilendiğinden, doğru olarak sonuç vermediği düşünüldü. Bunun dışındaki frekansa dayalı parametreler de sempatik baskınlığı ve parasempatik baskılanmayı düşündürdü.

Barnaby ve ark.'nın; hastalığın ağırlığı ile KHD parametreleri ilişkilidir ve KHD sepsisin erken bir belirteci olarak kullanılabilir hipotezlerini kanıtlamak için, acil servise başvuran 15 hastadan değerlendirebildikleri 14 yetişkin hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, APACHE-2 ve SOFA skorlarıyla KHD parametreleri karşılaştırılmıştır. nLF'nin APACHE-2 ve SOFA skorlarıyla; LF/HF oranının SOFA'yla korele olduğu saptanmıştır. nLF ve LF/HF ile ilgili korelasyonu Garrard ve ark. saptarken; Piepoli ve arkadaşları da sadece nLF ile benzer ilişki saptamıştır (104, 108, 110). Çalışmamızda da klinikte kullanılan güncel skorlamalara paralel olarak (PRISM, PIM ve PELOD) sepsis, ÇOYS ve exitus olan hastalarda çeşitli KHD parametrelerinin ayırt ettirici olduğu görülmektedir. Bu parametreler ile hastaların mortalite ve morbiditesini öngören skorlamaların ilişkisini değerlendiren daha geniş serilere sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda bazı sınırlamalarımız da oldu. Bunlardan ilki; çalışmamızın yapıldığı yer KİT ve nakil konusunda ileri gelen, yoğun çalışan, 3.basamak üniversite hastanesi olmasından dolayı 4 yataklı olan ÇYBÜ'ye sadece seçilmiş, sınırlı sayıda hasta yatırabilmemiz idi. Bu nedenle çalışmamızda hastaların mortalitesi diğer çalışmalardan daha yüksektir. İkincisi ise çalışmamıza katılan hastaların ÇYBÜ'de aldıkları mekanik ventilatör desteği, başvuru anından sonra başlanan inotrop destek tedavileri, hastalara müdahale edilirken uygulanan sedatif, analjezik ve nöromusküler blokerlerin kayıt devam ettiği esnada da kullanılmaya devam edilmek zorunda kalınması idi. Kritik hastalarda yapılan KHD ölçümlerinde bazı dış faktörler etkili olabileceği bilinmektedir. Bunlardan biri de katekolaminlerdir. Schmidt ve ark. ile Korach ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda her ne kadar etkisi olmadığı söylene de; Wieske ve ark., KHD'nin sonuçlarını bozucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (98, 111, 112). Çalışmamızda da birçok hastaya katekolamin başlanmıştır. Yine Korach ve ark. ile Schmidt ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalarda yaş, mekanik ventilasyon, sedasyon ve kalp hızının KHD'nin ölçümü üzerine herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır (98, 99). Buna istinaden bizim çalışmamızda bu faktörlerin etkisinin olmadığı kabul edilerek dikkate alınmamıştır. Üçüncüsü ise, çalışmamızda hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle hastaları alt gruplarına göre, yaşa ve cinsiyete göre ayıramadık. Çalışmamızda hastalar, yaş gruplarına göre ayrıldığında dağılım olarak farklılık içermedikleri gözlemlendi. Fakat hastaların KHD parametrelerini yaş gruplarına göre ayırdığımızda sadece nLF, nHF ve nLF/nHF oranları parametrelerinde farklılık saptandı. Bu da bize Çalışma Ç ve E gruplarında, bu parametrelerde farklılık saptanmamasının sebebinin bu olabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyetin sağlıklı insanlarda KHD'nde farklılık yarattığı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, hastaların solunum sayısının ve KTA'nın da KHD parametrelerini etkileyen faktörler arasında olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızdaki hastaları buna göre ayırıp KHD parametrelerine baktığımızda ise böyle bir farklılık olmadığını gördük.

Sonuç olarak; OSS'nin kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlayan KHD'deki bozulma, pediyatrik yaş grubundaki sepsisli ve ÇOYS'lu hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabilir. Sonraki aşamada riskli hasta gruplarının ayırt edilmesinde ve tedavi başarısının izleminde kullanılabilecek



KHD parametrelerinin sınır değerlerinin saptanmaya çalışılması ve günlük pratiğe girmesinin sağlanması amaçlanmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Serviste takip amacıyla yatırılan hastalardan oluşan Kontrol X grubuyla Çalışma S grubunu karşılaştırdığımızda, bakılan tüm KHD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ )
2. Çalışma grubu S-1, S-2 ve Kontrol grubu S arasında parasempatik disfonksiyonu gösteren zaman alanlı parametrelerden RMSSD, NN50 ve pNN50 ile frekans alanlı parametrelerden HF ile nHF; total fonksiyon bozukluğunu gösteren SDNN, Ti ve Li ile frekans alanlı parametrelerden LF ve nLF'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.
3. Çalışma grubu S-1 ile Kontrol grubu S'in 2'li karşılaştırmasına bakıldığında ise parasempatik disfonksiyonu gösteren zaman alanlı parametrelerden RMSSD, NN50 ve pNN50 ile frekans alanlı parametrelerden HF ile nHF; total fonksiyon bozukluğunu gösteren zamana dayalı parametrelerden SDNN, SDNNi, Ti, Di ve Li ile frekansa dayalı parametrelerden nLF'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. nLF/ nHF oranında; Çalışma S-1'de olan, sempatik baskınlığı ve parasempatik supresyonu gösteren yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
4. Çalışma grubu S-2 ile Kontrol grubu S'in 2'li karşılaştırmasına bakıldığında ise total fonksiyon bozukluğunu gösteren zamana dayalı parametrelerden SDNN, SDANN, SDNNi, Ti ve Di ile frekansa dayalı parametrelerden LF'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.
5. Çalışma grubu S-1 ile Çalışma grubu S-2'nin 2'li karşılaştırmasına bakıldığında ise frekansa dayalı parametrelerden parasempatik disfonksiyonu gösteren nHF ile total fonksiyon bozukluğunu gösteren frekansa dayalı parametrelerden LF'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. Hem Çalışma S-1'de, hem de Çalışma S-2'de olan ve sempatik baskınlığı parasempatik supresyonu gösteren nLF/nHF oranındaki yükseklik, Çalışma S-1 lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
6. Yatıştaki Kontrol S hastası olan hastaları 3.gün Kontrol S ve Çalışma S durumlarına göre 2 gruba ayırıp, hastaların ilk günkü KHD parametreleri karşılaştırıldığında hiç bir parametrede anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

7. 3.gün Kontrol S olarak değerlendirilen hastalar kendi içinde ilk gün sepsisi olan ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu da sepsis düzeldiğinde KHD parametreleri arasındaki farkın da ortadan kalktığını göstermektedir.
8. Çalışma grubu Ç ve Kontrol grubu Ç arasında parasempatik disfonksiyonu gösteren zaman alanlı parametrelerden RMSSD, NN50 ve pNN50 ile frekans alanlı parametrelerden HF; total fonksiyon bozukluğunu gösteren SDNN, SDANN, SDNNi, Ti, Di ve Li ile frekans alanlı parametrelerden LF'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.
9. Çalışma grubu E ile Kontrol grubu E karşılaştırıldığında; parasempatik disfonksiyonu gösteren zaman alanlı parametrelerden RMSSD, NN50 ve pNN50 ile frekansa dayalı parametrelerden LF ve total fonksiyon bozukluğunu gösteren zamana dayalı parametrelerden SDNN, SDANN, SDNNi, Ti, Di ve Li ile frekansa dayalı parametrelerden HF değerlerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

## 7. ÖZET

### ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

**Amaç:** Bu çalışmada, Çocuk Yoğun Bakım Ünite'sine (ÇYBÜ) yatırılarak takip edilen hastaların sepsis, ÇOYS(Çoğul Organ Yetmezliği Sendromu) ve exitus durumlarına göre KHD'nin (Kalp Hızı Değişkenliği) tanısallık ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ağustos 2011- Eylül 2012 döneminde AÜTF ÇYBÜ'ye yatan 232 hastadan 111 tanesi alınmıştır. Hastaların demografik verileri, vital bulguları, laboratuvar değerleri, PELOD, (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), PIM-2 (Pediatric Index of Mortality 2), PRISM-3 (Pediatric Risk of Mortality) skorları kaydedildi. ÇYBÜ'ye yatış ve takiplerde SIRS, sepsis ve ağır sepsis, septik şok, çoğul organ yetmezliği gelişen ve exitus olan hastalar gruplandırıldı.

**Bulgular:** Kontrol X grubuyla Çalışma S grubu karşılaştırıldığında, bakılan tüm KHD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ). Çalışma grubu S-1, S-2 ve Kontrol grubu S arasında parasempatik disfonksiyonu gösteren zaman alanlı parametrelerden RMSSD, NN50 ve pNN50 ile frekans alanlı parametrelerden HF ile nHF; total fonksiyon bozukluğunu gösteren SDNN, Ti ve Li ile frekans alanlı parametrelerden LF ve nLF'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.

Başvuru anında Çalışma S olarak değerlendirilenlerle, Kontrol S olarak takip edilen hastaların 3.günkü KHD parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

ÇOYS gelişen ve exitus olan hastalarda kontrol grubuna göre KHD parametrelerinde farklılıklar gözlemlendi.

**Sonuçlar:** KHD, sepsisin erken döneminde tanı ve takip amaçlı kullanılabilen bir parametre olarak umut vericidir. 3. gün bulgularına göre KHD parametreleri sepsisten çıkan hastalarda normal değerlere dönmektedir. ÇOYS ve mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan KHD parametrelerinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp Hızı Değişkenliği, Sepsis, Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Mortalite

## 8. ABSTRACT

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEART RATE VARIABILITY IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE PATIENTS

**Objective:** The aim of the current study is to investigate the diagnostic and prognostic values of Heart Rate Variability (HRV) according to sepsis, MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) and exitus status of inpatients follow up in PICU (Pediatric Intensive Care Unit).

**Materials and Method:** Total of 111 out of 232 inpatients in Medical Faculty of Akdeniz PICU between August 2011 and September 2012 were included to the study. Demographic data, vital results and laboratory values and PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), PIM-2 (Pediatric Index of Mortality 2), PRISM-3 (Pediatric Risk of Mortality) scores of the patients were recorded. The patients were grouped as SIRS, sepsis and severe sepsis, septic shock developing multiple organ failure and being exitus for hospitalized in PICU and follow ups.

**Results:** All of the HRV values were significantly different between the Control-X and the Study-S group ( $p<0,01$ ). Data indicated that time-domain variables which shows parasympathetic dysfunction such as RMSSD, NN50 and pNN50 were significantly different between the Study groups S-1, S-2 and Control group S. In addition, the values for HF and nHF which are frequency-domain parameters, the values for SDNN, Ti and Li which are indicating the total dysfunction and the values for LF and nLF which are frequency-domain parameters too were considerable low.

At the time of admission, HRV variables did not reveal any statistically significant results on the third day data between the designated study group and control group. MODS developing and exitus patients had significantly different values for HRV values than those of the control group.

**Conclusions:** HRV is a promising variable that can be used for diagnosis and follow-up at the early stage of sepsis. According to the third day results, HRV values return to normal values for patients recovered from sepsis. Further studies are needed to predict MODS and mortality and for HRV values that were resulted in significantly different values.

**Key words:** Heart Rate Variability, Sepsis, Multiple Organ Failure Syndrome, Pediatric Intensive Care Unit, mortality

## 9. KAYNAKLAR

1- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM ve ark. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(6):1644-55.

2- Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. Br J Surg 1997;84(7):920-35.

3-Mitchell M. Levy, Mitchell P. Fink, John C. Marshall, Edward Abraham, Derek Angus ve ark. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 29(4):530-538.

4- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6(1):2-8.

5- Butt W. Septic shock. Pediatr Clin North Am 2001; 48(3):601-25.

6-Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). Pediatric Infectious Diseases, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 279-295.

7-Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation 1996;93:1043-1065.

8-Guillemainault C. . Principles and Practice of Sleep Medicine.:Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, (editors) Philadelphia: WB Saunders, 1994;667–677.



9-Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:238-245.

10-Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography. Coron Artery Dis 1997;8(6):327-334.

11-Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005;10(1):88-101.

12-Buchman TG, Stein PK, Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. Curr Opin Crit Care 2002;8(4):311-315.

13-Ellenby MS, McNames J, Lai S, McDonald BA, Krieger D, Scلابassi RJ, Goldstein B. Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock. Shock 2001;16(4):274-7.

14-Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. Pediatrics 2001;107(1):97-104.

15-Toweill D, Sonnenthal K, Kimberly B, Lai S, Goldstein B. Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock. Crit Care Med 2000;28(6):2051-7.

16- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:695-701.

17-Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000;16(2):179-92.

- 18-Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal 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(5):866-73.
- 19-Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I. Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. Intensive Care Med 2008;34(9):1690-7.
- 20- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter, Peter M, ve ark. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 1998;26(11):1793-1800.
- 21- Arıkan AA, Cıta  A. Pediatric shock. Signa Vitae 2008; 3(1):13-23.
- 22- Carcillo JA, Wheeler DS, Kooy NW, Shanley TP. Pediatric Critical Care Medicine, Basic Science and Clinical Evidence. Shock: An overview. In Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP (eds). 1.baskı. London: Springer-Verlag, 2007;274-298.
- 23-Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun  ,  nal S. Sepsis ve sekelleri.Sepsiste klinik belirti ve bulgular. Uzun   (editör). 1.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayımevi; 1999; 1-15.
- 24- Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). Pediatric Infectious Diseases, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 279-295.
- 25- Feigin RD, Cherry J, Harrison GJD, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases: Bacteremia and Septic Shock. Sheldon L. Kaplan, M.D editors. 6th ed. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2009; 837-851.

- 26-Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA ve ark. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(6):1644-55.
- 27- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32(3);858-873.
- 28- Carcillo B.J. Joseph A., Choong K., Cornell T. , De Caen A., Deymann A., ve ark. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009; 37(2) :666-688.
- 29- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- 30-Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. Chest 1996;109(4):1033-7.
- 31-Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin 2000;16(2):337-52.
- 32-Livingston DH. Mosenthal AC, Deitch EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. New Horiz 1995;3(2):257-66.
- 33-Nguyen TC, Carcillo JA. Bench-to-bedside review: thrombocytopenia-associated multiple organ failure--a newly appreciated syndrome in the critically ill. Crit Care 2006;10(6):235.222.

- 34-Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. Crit Care Med 1986;14(4):271-4.
- 35-Goh A, Lum L. Sepsis, severe sepsis and septic shock in paediatric multiple organ dysfunction syndrome. J Paediatr Child Health 1999;35(5):488-92.
- 36-Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. Pediatr Crit Care Med 2003;4(2):181-5.
- 37-Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, ve ark. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. Lancet 2003;362(9379):192-7.
- 38-Johnston JA, Yi MS, Britto MT, Mrus JM. Importance of organ dysfunction in determining hospital outcomes in children. J Pediatr 2004;144(5):595-601.
- 39- Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. J Pediatr 1987;111(3):324-8.
- 40- Feickert HJ, Schepers AK, Rodeck B, Geerlings H, Hoyer PF. Incidence, impact on survival, and risk factors for multi-organ system failure in children following liver transplantation. Pediatr Transplant 2001;5(4):266-73.
- 41- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. Am J Respir and Crit Care Med 2003;167(5):695-701.
- 42- Karaböcüoğlu M, Köroğlu T. Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar. Sepsis/Septik Şok. Köroğlu T (editör) 1.baskı. İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2008; 753-765.

- 43- Leteurtre S., Martinot A., Duhamel A., Proulx F., Grandbastien B., Cotting J. Ve ark.. Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Lancet 2006;18;367(9514):897.
- 44- A. Slater PIM 2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. Intensive Care Med 2003;29:278-85.
- 45-Pieper SJ, Hammill SC. Heart Rate Variability: Technique and Investigational Applications in Cardiovascular Medicine. Mayo Clin Proc 1995;70(10):955–964.
- 46-Hon EH, Lee ST. Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate VIII. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations Am J Obstet Gynecol 1963;15;87:814-26.
- 47-Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;4:256-262.
- 48-Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S ve ark. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 60(16):1239–1245.
- 49-Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. Br Heart J 1992;67(6):482-5.
- 50-Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. Hypertension 1995;25(6):1276-86.
- 51-Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. Am J Cardiol 1992;69(8):761-7.

52-Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*. 1988;61(15):1292-9.

53- Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos B. Decreased R-R variance in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(6):554-9.

54- Olivier NB, Eyster GE, Sanders R, Cheng J, Bohart G, Girand M. Atrioventricular nodal ablation and His-bundle pacing: an acute canine model for proarrhythmic risk assesment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(12):1356-60.

55- Finley JP, Nugent ST, Hellenbrand W, Craig M, Gillis DA. Sinus arrhythmia in children with atrial septal defect: an analysis of heart rate variability before and after surgical repair. *Br Heart J* 1989;61(3):280-4.

56- Gordon D, Herrera VL, McAlpine L, Cohen RJ, Akselrod S, Lang P, Norwood WI. Heart-rate spectral analysis: a noninvasive probe of cardiovascular regulation in critically ill children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 1988;9(2):69-77.

57- Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F ve ark. Body Weight Reduction, Sympathetic Nerve Traffic, and Arterial Baroreflex in Obese Normotensive Humans. *Circulation*. 1998; 97(20):2037-2042.

58-Akinci A, Celiker A, Baykal E, Teziç T. Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time and frequency - domain methods. *Pediatr Cardiol* 1993;14(3):140-6.

59- Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975;37(8):882-5.

- 60- van Ravenswaaij-Arts CM, Hopman JC, Kollée LA, Stoelinga GB, van Geijn HP. The influence of artificial ventilation on heart rate variability in very preterm infants. *Pediatr Res* 1995;37(1):124-30.
- 61-Spassov L, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Eiselt M, Médigue C ve ark. Heart rate and heart rate variability during sleep in small-for-gestational age newborns. *Pediatr Res*. 1994;35(4):500-5.
- 62- Harper R M, Leake B, Hoppenbrouwers T, Sterman MB, McGinty DJ, Hodgman J. Polygraphic studies of normal infants and infants at risk for the sudden infant death syndrome: heart rate and variability as a function of state. *Pediatr Res* 1978;12(7):778-85.
- 63- Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cosco C, Mattioli PL. Heart rate variability and sudden infant death syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(12):2096-9.
- 64- Schechtman VL, Raetz SL, Harper RK, Garfinkel A, Wilson AJ, Southall DP ve ark. Dynamics analysis of cardiac R-R intervals in normal infants and in infants who subsequently succumbed to the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1992;31(6):606-12.
- 65-Massin M, von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 1997;18(4):297-302.
- 66-Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Pella D ve ark. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* 2003;87(1): 9-28.
- 67- Gundersen HJ, Neubauer B. A long-term diabetic autonomic nervous abnormality. Reduced variations in resting heart rate measured by a simple and sensitive method. *Diabetologia* 1977;13(2): 137-40.

68- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Brama AD ve ark. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010; 376( 9744): 875 – 885.

69- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P ve ark. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59(2):178-193.

70-Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64(18):1162-7.

71-Schwartz P.J, Priori SG. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I, eds. 5 th edition., Philadelphia: W.B. Saunders, 1990;330-43.

72-Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res* 2001;50(3):434-42.

73-Laszlo Hejjel, Elizabeth Roth What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol Meas* 2004;25(6):1405-1411.

74-Sözen A.B, Demirel Ş, Akkaya V, Kudat H, Tükek T, Yeneral M, Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J. Auton Nerv. Syst* 1998;71(1):25-27.

75-Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monro JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with transannular patch in infancy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1378–1882.



76-Lin JL, Chan HL, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, ve ark. Long term beta blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure; a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J* 1999;137:658-665.

77- Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol.* 1998;13:36-44.

78-Sözen A.B, Demirel Ş, Akkaya V, Kudat H, Tükek T, Yeneral M ve ark. Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J. Auton Nerv. Syst.*1998;71:25-27.

79-Romero Mestre J.C, Hernandez A, Agramonte O. Hernandez P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? *Clin. Auton. Res.* 1997;7(3),121-125.

80-Kardelen F, Tezcan G, Akcurin G, Ertug H, Yesilipek A. Heart rate variability in patients with thalassemia major. *Pediatr Cardiol* 2008;29(5):935-9.

81- Pumpria J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84(1):1-14.

82- Butera G, Bonnet D, Kachaner J, Sidi D, Villain E. Heart rate variability in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89(2):205-206.

83-Heragu N, Scott W. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1654-1657.

84-Vuksanovic V, Gal V, Kalanj J, Simeunovic S. Effect of posture on heart rate variability spectral measures in children and young adults with heart disease. *Int J Cardiol* 2005;101(2):273-278.

85-Akinci A, Celiker A, Baykal E, Teziç T. Heart rate variability in diabetic children; sensitivity of the time – and frequency- domain methods. *Pediatr Cardiol* 1993;14(3):140-146.

86-Dündaröz M.R, Denli M, Uzun M, Aydın H.İ, Sarıcı S. U, Yokuşoğlu M, Ülgen S. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol* 2001;32(3):393-397.

87-Tory K, Süveges Z, Hovarth E, Bokor E, Sallay P, Berta K, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Autonomic disfunction in uremia assessed by heart rate variability. *Pediatr Nephrol* 2003;18(11):1167-1171.

88-Levin BE, Brown KL, Pawar G, Dunn-Meynell A. Widespread and lateralization effects of acute traumatic brain injury on norepinephrine turnover in the rat brain. *Brain Res* 1995;20;674(2):307-13.

89- Huang J, Wang Y, Jiang D, Zhou J, Huang X. The sympathetic-vagal balance against endotoxemia. *J Neural Transm* 2010;117(6):729-35.

90-Madden KS. Psychoneuroimmunology: Catecholamines, sympathetic nerves and immunity. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, eds., 3rd ed. New York: Academic Press, 2001;197–216.

91-Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M. Vagus nerve stimulation Attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405(6785):458–62.

92- Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(5):314-22.

93-Werdan K, Schmidt H, Ebel H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, ve ark. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(4):266-74.

- 94- Bone RC. The Pathogenesis of Sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115(6):457-469.
- 95-Stormorken A, Powell KR. Nelson Text Book of Pediatrics. Sepsis and septic shock. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). 17th edition. Philadelphia, Saunders, 2004;846-50.
- 96- Zhou M, Yang S, Koo DJ, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. The role of Kupffer cell  $\alpha_2$ -adrenoceptors in norepinephrine-induced TNF- $\alpha$  production. *Biochim Biophys Acta* 2001;1527(1):49-57.
- 97- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30(1 Suppl):58-63.
- 98- Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M ve ark. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005;33(9):1994-2002.
- 99- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;19-26;420(6917):853-9
- 100-Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR ve ark. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405(6785):458-62.
- 101-Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996;24(7):1107-1.
- 102-Goldstein B, Kempinski MH, Stair D, Tipton RB, DeKing D, DeLong DJ, ve ark. Autonomic modulation of heart rate variability during endotoxin shock in rabbits. 1995;23(10):1694-702.

103-Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM ve ark. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. Crit Care Med 1996;24(7):1117-24.

104- Piepoli M, Garrard CS, Kontoyannis DA, Bernardi L. Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock. Intensive Care Med 1995;21(2):112-9.

105-Seely AJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. Crit Care Med 2000;28(7):2193-200.

106-Marshall JC. Complexity, chaos, and incomprehensibility: parsing the biology of critical illness. Crit Care Med 2000;28(7):2646-8.

107- Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 5(3):274-86.

108- Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. Clin Auton Res 1993;3(1):5-13.

109-Schmidt H, Müller-Werdan U, Nuding S, Hoffmann T, Francis DP, ve ark. Impaired chemoreflex sensitivity in adult patients with multiple organ dysfunction syndrome--the potential role of disease severity. Intensive Care Med 2004;30(4):665-72.

110- Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. Acad Emerg Med 2002;9(7):661-70.

111- Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphaël JC, Gajdos P ve ark. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. Crit Care Med 2001;29(7):1380-5.

112- Wieske L, Chan Pin Yin DR, Verhamme C, Schultz MJ, van Schaik IN, Horn J. Autonomic dysfunction in ICU-acquired weakness: a prospective observational pilot study. *Intensive Care Med* 2013; 39(9): 1610-7.