

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

**DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AĞIR SEPSİS-SEPTİK ŞOK
TANILARIYLA YATAN HASTALARDA, TANI KONULMASI İLE ANTİBİYOTİK
BAŞLANMASI ARASINDA GEÇEN SÜRENİN MORTALİTEYE ETKİSİ**

DR.YAKUP DURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF DR. BİLGİN CÖMERT

İZMİR-2015



TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

**DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AĞIR SEPSİS-SEPTİK ŞOK
TANILARIYLA YATAN HASTALARDA, TANI KONULMASI İLE ANTİBİYOTİK
BAŞLANMASI ARASINDA GEÇEN SÜRENİN MORTALİTEYE ETKİSİ**

DR.YAKUP DURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF DR. BİLGİN CÖMERT

İZMİR-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabrıyla desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Bilgin Cömert'e,

İç Hastalıkları uzmanlığım sürecinde mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen'e,

Eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle yardımlarını esirgemeyen, her zaman bana destek olan Yrd. Doç. Dr Yusuf Savran'a

Zorlu uzmanlık öğrenciliğim süresince her zaman yanımda olan, çalışma hayatının onlarla güzelleştiği dostlarım Dr. Ayhan Kaya, Dr. Hasibe Uçkun, Dr. Tuba Yıldırım, Dr Muhammet Limon, Dr. Şeyda Zengin ve beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma,

Manevi anlamda desteğini asla esirgemeyen fedakarlıkları hiç tükenmeyen canım annem, babam ve kardeşime,

Son olarak da onsuz bir hayat düşünemediğim, tüm kaprislerime büyük bir sabırla dayanan eşim Hatice Duran'a;

Sonsuz teşekkürler

Dr.Yakup Duran

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanımlar	3
2.2 Etyoloji	6
2.3 Epidemiyoloji	7
2.4 Fizyopatoloji	8
2.5 Klinik belirti ve bulgular	10
2.6 Prognoz.....	12
2.7 Tedavi	12
3. MATERYAL ve METOD	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
7. ÖZET	33
8. SUMMARY	35
9. KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR

- SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
- MODS : Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu
- ACCP : American College of Chest Physicians
- ESICM : European Society of Intensive Care Medicine
- ATS :American Thoracic Society
- SIS :Surgical Infection Society
- CRP : C Reaktif Protein
- SKB :Sistolik Kan Basıncı
- OAB :Ortalama Arter Basıncı
- PaO₂ :Parsiyel Oksijen Basıcı
- APTT :Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- AIDS :İnsan İmmün Yetmezlik Sendromu
- YBÜ :Yoğun Bakım Ünitesi
- ARDS : Akut Respiratuvar Distress Sendromu
- LPS :Lipopolisakkarit
- IL :İnterlökin
- TNF :Tümör Nekrozis Faktör
- PAF :Platelet Aktive Edici Faktör
- IFN :Interferon
- KKY :Konjestif Kalp Yetmezliği
- SVB :Santral Venöz Basıncı
- PCWB :Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
- APACHE II : Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation

- SPSS :Statistical Package for Social Sciences
- KOAH :Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
- DM :Diyabetes Mellitus
- HT :Hipertansiyon
- KAH :Koroner Arter Hastalığı
- KBY :Kronik Böbrek Yetmezliği
- SVO :Serebrovasküler Olay
- İABAS :İlk Antibiyotik Alım Süresi
- MV :Mekanik Ventilasyon
- ABY :Akut Böbrek Yetmezliği
- SOFA :Sequential Organ Failure Assessment Score
- AB :Antibiyoterapi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Sepsis tanımlama kılavuzu sepsis tanı kriterleri
Tablo 2.	SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar
Tablo 3.	Bakteriyemi etkenleri
Tablo 4	Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar
Tablo 5.	Sepsis sağ kalım kampanyası tedavi paketi
Tablo 6	Hastalara ait özellikler
Tablo 7.	Sağkalıma göre hasta özellikleri
Tablo 8.	Antibiyotik alım zamanına göre hasta özellikleri
Tablo 9.	Lojistik regresyon analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. Hastaların ilk antibiyotik alımına kadar geçen sürelerle göre dağılımı

1. GİRİŞ

Sepsis; birçok sistemi ilgilendiren, ağır sepsis ve septik şoka kadar ilerleyebilen, vücudun enfeksiyona vermiş olduğu sistemik bir yanıt olarak tanımlanmaktadır.¹

Ağır sepsis ve septik şok ciddi bir sağlık problemi olarak dünya çapında her yıl milyonlarca insanı etkilemekte ve bunların yaklaşık dörtte biri (veya daha fazlası) kaybedilmekte olup insidans devamlı artmaktadır. Organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sepsis olgularında mortalitenin yüksek oluşunun nedenleri arasında; daha yoğun tedavi uygulanması, daha çok immünsüpresyon yapabilen ilaçların kullanımı, intravasküler ve üriner kateterizasyon gibi invaziv girişimlerin daha fazla yapılması, antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların varlığı sayılabilir.¹

Yoğun bakım alanında görülen tüm gelişmelere ve yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavilere rağmen, sepsis mortalitesinde çok az bir düşüş sağlanabilmiştir. Annane ve ark.'ın septik şokla izlenen hastaların epidemiyolojisini araştıran çalışmasında, 1993 yılında mortalite %62 iken; 2000 yılında %56 olarak saptanmıştır.²

Ağır sepsis ve septik şok tanısı konulur konulmaz, ilk 1 saat içinde intravenöz antimikrobiyal tedavisi başlanmalıdır.³ Ağır sepsis veya septik şok tanısının ilk 1 saati içinde sorumlu patojenlere karşı etkin spektrumu olan antimikrobiyal ajanların uygulanması ile tedavi sağlaması olasıdır. Seçilecek ampirik antimikrobiyal tedavi, olası mikrobiyal ajanları kapsayacak şekilde geniş spektrumlu ve tahmini enfeksiyon odağına penetre olabilecek özellikte bir veya daha fazla ilacı içermelidir. Ampirik tedavide enfeksiyonun şiddeti, geliştiği yer (toplum kökenli veya nozokomiyal), birincil enfeksiyon odağı, hasta ile ilgili altta yatan hastalık, önceki antibiyotik kullanımı, çoklu ilaç dirençli bakteri kolonizasyonu riski gibi faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.³ Ayrıca nötropenik ve immünsupresif hastalarda potansiyel patojenlerin geniş spektrumlu olduğu akılda tutulmalıdır. Nötropenik hastalarda ve Pseudomonas enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi seçilmelidir.³ Kandidemi için risk faktörü taşıyanlarda da başlangıçta antifungal tedavi seçilecek antimikrobiyaller arasında olmalıdır.³ Hastalardan alınan kültürlerin sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviye devam edilmeli, kültür sonuçları çıktığında mikroorganizmanın duyarlılığına göre antibiyotik değişikliği ve de-eskalasyon yapılmalıdır. Etkinlik, direnç

gelişimi ve toksisiteyi önleme ve maliyeti azaltmak amacıyla antibiyotik rejimi günlük olarak değerlendirilmelidir.³

Biz de çalışmamızda 2010-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok tanısı almış hastalarda, antibiyotik başlanana kadar geçen süre ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Sepsis; Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)'ndan, Septik Şok ve Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS)'na kadar ilerleyebilen bir sürecin parçası olarak, konağın mikroorganizmaya vermiş olduğu sistemik cevap olarak tanımlanır.^{1,4} Sepsis tanısının konulabilmesi için SIRS kriterlerinden en az ikisinin karşılanıyor olması ve şüphelenilen veya dökümente edilebilen bir enfeksiyon kaynağının olması gerekir.

2.1 Tanımlar

Önceleri sepsisle ilgili klinik tabloların tanımlanmasında; bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi çeşitli terimler kullanılmaktayken, American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) ilk olarak 1992 yılında sepsis ile ilgili tanımlar yayınlamış ve bir standardizasyon sağlamayı amaçlamışlardır. Buna göre;

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların, normalde steril olan konak dokularda bulunması veya dokulara invazyonu sonucu gelişen bir enflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin dolaşımda bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültür pozitifliği ile konur.

Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS): Enfeksiyöz olaylara karşı veya yanık, pankreatit gibi enfeksiyon dışı durumlarda vücudun oluşturduğu immün yanıtlar dizisidir. SIRS tanısı için aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının hastada bulunması gerekir.

- Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması (ateş veya hipotermi),
- Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması (taşikardi)
- Solunum sayısının $>20/\text{dk}$ olması (taşipne) veya arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO_2) $<32\text{ mmHg}$ olması (hiperventilasyon),
- Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ (lökositoz) veya $<4000/\text{mm}^3$ (lökopeni) olması veya periferik yaymada $>\%10$ bant formunun bulunması,

Sepsis: Enfeksiyona karşı oluşmuş sistemik enflamatuvar yanıttır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.

Ağır (ciddi) sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon veya perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir. Sepsise bağlı hipotansiyon ise sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın, bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'den daha fazla düşmesidir.

Septik şok: Sepsis bulgularına ek olarak yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilir.

ACCP/SCCM uzlaşısı konferansındaki (1992) tanımlar üzerinde de hala tartışmalar yapılmaktadır. Özellikle de yaygın enflamasyonu tanımlayan SIRS kavramı hastanede yatan pek çok hastada saptanan, enfeksiyon dışında bir çok nedenlere (pankreatit, yanık, travma gibi) bağlı olarak gelişebilen, dolayısıyla yeterince özgül olmayan bir tanımdır. Ağır sepsis ve septik şok tanımını yapmak da her zaman kolay olmamaktadır. Organ disfonksiyonunu saptamak bazı hastalarda zor olabilir; örneğin sedatize bir hastada santral sinir sistemi disfonksiyonu saptanamaz. Septik şok ise “yeterli sıvı tedavisine” rağmen hipotansiyonun devam etmesi olarak tanımlanmış, ancak burada yeterli sıvı tedavisinin ne kadar olduğu belirtilmemiştir. Ayrıca şok yeterli oksijenin sağlanamaması sonucu, kan basıncı normal iken de gelişebilir; dolayısıyla şok tanımının sadece kan basıncına göre yapılması da doğru değildir.⁵ Sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlara ihtiyaç olduğundan 2001 yılında Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) ve Surgical Infection Society (SIS) katılımıyla uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmıştır. Bu konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli olmakla birlikte, özellikle klinik çalışmalara alınan hastaları daha iyi tanımlamak ve sınıflamak amacı ile bazı eklemeler düşünülmüştür. Sepsiste klinik evreyi belirlemek için PIRO kavramı (Predisposition Insult Infection Response Organ Dysfunction) ortaya konulmuştur. Ayrıca sepsis tanı kriterleri arasına C-reaktif protein, prokalsitonin, laktik asit, kreatinin, bilirubin gibi birçok

biyokimyasal ölçütte artışın da dahil edilmesi önerilmiştir. Sonuç olarak bu toplantıda da sepsis için altın standart olmadığı, önerilerin ancak hasta yatağı başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı görülmüştür.⁶

Tablo 1. Sepsis tanı kriterleri

Dökümente edilebilen veya şüphelenilen enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden birkaçı;
Genel değişiklikler • Ateş(>38,3° C) • Hipotermi (Santral ısı <36° C) • Kalp hızı (>90dk veya yaşa göre 2 SS den daha fazla olması) • Takipne • Mental durum değişiklikleri • Gösterilebilen ödem veya pozitif sıvı balansı (>20 ml/kg/gün) • Diyabet yokken hiperglisemi (>140 mg/dl veya 7,7 mmol/L)
İnflamatuvar Değişiklikler • Lökositoz (Beyaz Küre Sayımı >12000/mm³) • Lökopeni (Beyaz Küre sayımı <4000/ mm³) • Normal Beyaz Küre Sayımı ile beraber %10'dan fazla immatür band formunun periferik yaymada görülmesi • Plazma CRP ve Prokalsitonin değerinin normal değerlere göre 2 SS den fazla artması
Organ disfonksiyonu değişkenleri • Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300) • Akut oligüri (En az 2 saat boyunca uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen idrar çıkışı <0,5 mL/kg/saat olması) • Kreatinin artışı (>0,5 mg/dL veya >44,2µmol/L) • Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT >60 sn) • İleus (Bağırsak seslerinin yokluğu) • Trombositopeni (Trombosit sayımı <100000/ mm³) • Hiperbilirubinemi (Plazma total bilirubin >4 mg/dL veya >70 µmol/L) • Hiperlaktatemi (>1 mmol/L) • Azalmış kapiller dolum veya ciltte benekleme

2.2 Etyoloji

Sepsiste en sık etiyolojik ajan bakterilerdir.¹ Nonenfeksiyöz sepsis olgularının yarısında etken gösterilememesine rağmen bu hastaların çoğunluğu antibiyotik tedavisine yanıt vermektedir. Bu durum bu hastaların da enfeksiyöz nedenli sepsisle karşı karşıya olduğunu göstermektedir. SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de özetlenmişlerdir.⁷

Tablo 2. SIRS' a neden olabilecek klinik durumlar

• İnfeksiyon
• Pankreatit
• İskemi
• Multiple travma ve doku zedelenmesi, immünolojik doku zedelenmesi
• Hemorajik şok
• İnflamasyon mediyatörlerinin eksojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; Escherichia coli (E.coli), Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae) ve Staphylococcus aureus (S.aureus)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. 1960, 70 ve 80'li yıllarda antibiyotiklerin kullanıma girmesi sonucu gram pozitif bakterilerin tedavi edilebilir oluşu nedeniyle gram negatif bakteriler gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3 'de gösterilmiştir.⁷

Tablo 3. Bakteriyemi etkenleri

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
Gram negatif basiller	60	47-58
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken Gram negatif bakteriler olarak görülmektedir. Ayrıca son yıllarda mantarlara bağlı sepsis vakalarında da artış gözlenmektedir. Bu duruma; uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, daha fazla invaziv girişimde bulunulması, kortikosteroid kullanımı ve parenteral hiperalimentasyonun hazırlayıcı olarak etki ettiği düşünülmektedir. Hastanede gelişen sepsis vakalarında genellikle birçok mikroorganizma izole edilmektedir.⁹

2.3 Epidemiyoloji

Sepsis; vücuttaki enfeksiyon veya hasar sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir durumdur ve tüm hastane yatışlarının % 2'sini oluşturur.¹⁰ Tüm dünyada bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır.¹¹

Sepsisin yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95'tir ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir. Sepsis insidansı 1979 yılında 73,6/100.000 iken 1987 yılında 175,9/100.000, 2000 yılında ise 240,4/100.000 olarak tespit edilmiştir.¹² Sepsis insidansındaki bu artışın nedeni immunsupresif tedavi kullanımının artması, invaziv yöntemlerin giderek daha fazla kullanılması ve çok fazla miktarda antibiyotik kullanımına bağlı dirençli mikroorganizmaların gelişmesidir. Kanser ve AIDS gibi hastalıkların artışı da sepsis insidansındaki bu artıştan sorumludur.¹³

Sepsis, koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde saptanan ölümlerin en önemli nedenidir.¹⁴ Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS'ta %6-27, sepsiste %0-36, ağır sepsiste %18-52 ve septik şokta %46-82 arasında bildirilmektedir.¹⁵ İngiltere'de yapılan çalışmalarda, Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yapılan başvuruların %27'sini ağır sepsisli hastaların oluşturduğu ve bu hastaların YBÜ yataklarının %33'ünü işgal ettiği tespit edilmiştir.¹⁶

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1995 yılında, 7 eyaleti kapsayan ve 6 milyondan fazla hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada 192.980 sepsis olgusu saptanmış ve bu rakamlar göz önüne alınarak yapılan tahminde ABD'de yıllık 751.000 olgunun olabileceği belirtilmiş, çalışmada ağır sepsis insidansı 3/1.000 kişi ve mortalite oranı %28,6 olarak bulunmuştur.¹¹

Uluslararası literatürde, ağır sepsisin mortalitesi %30-50 olarak bildirilmiştir.¹⁷ Fransa’da 206 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada, ağır sepsis insidansının 100.000’de 95 olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yas ortalaması 65 olarak bildirilmiş ve hastaların %54’ünde en az bir komorbid hastalık tespit edilmiştir. Çalışmada, 30 günlük takip sonrası mortalite oranı %35 olarak saptanmıştır.¹⁸

Avustralya ve Yeni Zelanda’da 23 yoğun bakım ünitesinde 3 ay boyunca izlenen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ağır sepsis insidansının 100.000’de 77 olduğu saptanmıştır. Çalışmada yaş ortalaması 61 olup en sık enfeksiyon odağı akciğer ve batin kaynaklı bulunmuştur. Hastalardan alınan kültürlerde %58 pozitiflik saptanmıştır.¹⁹ Ağır sepsis kriterine sahip 1028 hasta 28 gün takip edilmiş ve bu hastaların %45’inde şok, %20’sinde böbrek yetersizliği, %19’unda santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu, %12’sinde karaciğer yetersizliği, %10’ünde diseminan intravasküler koagülasyon, %9’unda ARDS geliştiği gösterilmiştir.²⁰

Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber yoğun bakım ünitelerinde nozokomial bakteriyemi sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında bildirilmektedir.²¹

2.4 Fizyopatoloji

Sepsis mikroorganizmanın konak defansı ile etkileşimi sonucu oluşan karmaşık bir olaydır. Sepsisin şiddetini mikroorganizmanın virülans faktörleri ve konağın immün yanıtı belirler. Dolaşıma girerek sepsise neden olan mikroorganizmalar, genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girer. Enfeksiyon bazen de intravasküler kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endarterit, endokardit, mikotik anevrizmalar ve damar greftlerinden kaynaklanabilir.⁵

Toplum kökenli sepsislerde en sık giriş kapısı solunum sistemi ve üriner sistemdir. Nozokomial sepsislerde en sık giriş kapısı intravasküler ve üriner kateterlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde ise nozokomial pnömoniler ön plandadır.⁵

Sepsis ve septik şokun en önde gelen mikrobik nedeni SIRS’e yol açan olaylar dizisini başlatan gram negatif bakterilerle olan enfeksiyonlardır. Bakteri kanda sadece geçici olarak

bulunabilir; bundan dolayı sepsis ve septik şok her zaman bakteriyemi ile birlikte değildir. Gram negatif bakteri hücresinin bir iç komponenti olan lipopolisakkarid (LPS), sitokin salınımı ile sonuçlanan kaskadın başlaması ve septik şok ile birlikte olan erken fizyopatolojik değişikliklerden sorumludur. Dolaşımda bulunan LPS ya bakterisidal permeabilite artırıcı protein (BPI) ya da LPS-bağlayıcı protein ile kompleks oluşturabilir. LPS-LPS bağlayıcı protein kompleksi kendisi için reseptör olan CD14 ile bağlanırken, LPS-BPI kompleksi tahrip edilir. LPS-LPS bağlayıcı protein kompleksi ile CD14 bir kez bağlandığında, CD14 sonunda nükleusa nükleer faktör kappa B (NF-κB) translokasyonu ile sonuçlanan intrasitoplazmik sinyal sistemini başlatır. NF-κB, nükleusta bulunduğu zaman tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve interferon gama (IFN-γ) gibi çeşitli sitokinlerin transkripsiyonunu başlatan bir transkripsiyon faktörüdür. Bunlar ve nitrik oksid, intraselüler adezyon molekülleri, prostaglandinler, ve lökotrienleri içeren diğer potansiyel mediyatörler septik şokun patogenezinde doğrudan veya dolaylı olarak yer alırlar.²²

Sepsis sendromu gram pozitif bakteriler, virüsler, protozoonlar, riketsiyalar ve helmintler (bu mikroorganizmaların hiçbiri LPS içermez) ile de oluşabilir. Bu durumlarda, sitokin indüksiyonu için alternatif yollar uyarılmaktadır. Peptidoglikan ve teikoik asid içeren gram pozitif bakteriler alternatif kompleman yolunu doğrudan aktive edebilir. Alternatif kompleman yolu aktive olduğunda fagosit aktivasyonu kadar, inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan, lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonu da indüklenir. Gram pozitif bakterilere ait komponentler de doğrudan sitokin üretimini indükler; hem peptidoglikan hem de lipoteikoik asid monosit ve makrofajlardan IL-1 salınımını indükleyebilir, ve lipoteikoik asid buna ek olarak TNF-alfa ve IL-6 salınımını indükler. Diğer bakteriyel toksinler de sitokin üretimini uyarma kapasitesine sahiptirler. Gram pozitif bakterilerdeki enterotoksinler ve ekzotoksinler doğrudan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa salınımına neden olabilirler. Bundan başka stafilokoklara ait toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) LPS'e göre daha fazla IL-1 salınımına yol açar.²²

Sepsise neden olan mikroorganizmaya bakılmaksızın, inflamasyon yapıcı sitokinlerin salınımı ile karakterize yaygın son yol aktive olur ve bu ateş, hipotansiyon, organ perfüzyonunda azalma ve diğer potansiyel komplikasyonlarla sonuçlanır.²²

2.5 Klinik bulgular

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titremede gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir.²³

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi sepsisi ilk planda düşündürmelidir.

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Sepsis'te %9-71 oranında ensefalopati tablosu gelişebilmektedir. Sepsis'te değişik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonlar üç kategoride değerlendirilebilir.

- I. Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel infeksiyonu
- II. Sepsise bağlı şok ve/veya dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları
- III. Mikroemboli ve immünkompleks vaskülit sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir).

Gram (-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküler veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir.²⁴ Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar ARDS ve solunum adalelerinde yetersizliktir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya şok akciğeri, Gram (-) bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel CO₂ basıncı <30 mmHg) gelişir.

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler,

karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir. Bunların yanında metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi bozuklukları da görülebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık görülebilir. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür.²⁵

Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri gözlenir. Oligüri saatlik idrar çıkışının 20 ml'den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda glomerülonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir²⁵. Sarılık sık görülen diğer bir klinik bulgudur. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür.²⁶ Sepsiste bakteriyemik ürünler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık DIK nedenidir. Trombositopeni ve intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazı gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinden kanama, damar enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinden sızıntı, büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok, DIK tablosunu ağırlaştırır. DIK hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram negatif sepsislerde daha yaygın bir klinik tablodur. Sepsiste kardiyovasküler sistemin etkilenmesi miyokardiyal disfonksiyona ve şoka ilerlemeye neden olur. Sağ ventriküler diyastolik disfonksiyon çoğu zaman sol ventriküler yetmezlikle beraber olduğu için klasik kalp yetmezliği belirtileri olan nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk ile karakterizedir.²⁷ Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Üçüncü kalp sesinin duyulması ileri derecede KY varlığını düşündürmelidir.²⁸

Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi enfeksiyon gelişmesinde en önemli ipuçları olabilir.²⁹ Sepsiste ayırıcı tanı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4. Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar³⁰

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

2.6 Prognoz

Sepsis tanı ve tedavisinde sağlanan ilerlemelere karşın mortalite hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı % 20-80 arasında bildirilmektedir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde %45-50, Gram pozitif sepsislerde %20-30, anaerop sepsislerde ise %15-30 ölüm oranı bildirilmektedir.⁸ Şok, DIC, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı % 70-90 arasında değişmektedir. Etkenlere göre de ölüm oranı farklılık gösterir.

Sepsis varlığında hastanın altta yatan hastalığının olması, yaşı, tedavinin erken ya da geç başlanmış oluşu, enfeksiyon kaynağı ve mikrobiyal yük, enfeksiyonun geliştiği yer (nazokomial), hastanın yattığı servisin şartları, uygun antibiyotik seçimi gibi faktörler prognozu etkileyen faktörler olarak öne çıkmaktadırlar.

2.7 Tedavi

2004 yılında ağır sepsis ve septik şokta sağ kalımı artırmak ve pratik olarak hasta başında uygulanabilecek tedavi rehberi geliştirmek amacıyla sepsiste sağ kalım kampanyası adı altında ağır sepsis ve septik şok tedavi rehberi yayınlanmıştır. 2008 ve 2012 yılı içinde de bu kılavuz revize edilmiştir. Sepsis tedavisinde her üç kılavuzda da sepsis tanısı konduktan sonra ilk bir saat içerisinde antimikrobiyal tedavinin başlanması önerilmektedir. 2012

kılavuzunda öncekilerden farklı olarak bakım kalitesini artırmak ve mortaliteyi azaltmak amacı ile resusitasyon paketi (bundle) ilk üç saatte yapılması gerekenler ve ilk altı saat içinde yapılması gerekenler olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır.³¹ 2012 sepsis sağ kalım kampanyası standart sepsis tedavisi ilk resusitasyonda uygulanan erken antibiyoterapi, organ perfüzyonunu sağlamaya yönelik sıvı ve vazoaaktif tedavi yanında enfeksiyon odağının uzaklaştırılması, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon, transfüzyon gibi çok yönlü yaklaşımları içeren destek tedavisinden oluşmaktadır.

Tablo 5. Sepsis sağ kalım kampanyası tedavi paketi

3 saat içinde tamamlanması gerekenler:
1) Laktat seviyesini ölçün
2) Antibiyotiklerin uygulanmasından önce kan kültürlerini alın
3) Geniş spektrum antibiyotiklere başlayın
4) Hipotansiyon veya laktat ≥ 4 mmol/L olduğunda 30 mL/kg kristaloid uygulayın
6 saat içinde tamamlanması gerekenler:
5) Ortalama arteriyel basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg'da tutmak için (başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyonda) vazopresör uygulayın
6) Volüm resüsitasyonuna rağmen devam eden arteriyel hipotansiyon varlığında (septik şok) veya başlangıç laktat ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL) olduğunda: Santral venöz basıncı ölçün (SVB)* Santral venöz oksijen satürasyonunu ölçün (ScvO2)*
7) Başlangıç laktat düzeyi yüksek ise tekrar laktat ölçün*
*Kılavuzlarda yer alan kantitatif resüsitasyonda hedefler SVB ≥ 8 mmHg, ScvO2 $\geq 70\%$ ve laktatın normal düzeye gelmesidir.

2.7.1. Antibiyoterapi

Olası enfeksiyon odağına yönelik, mümkün olduğunca geniş spektrumlu antibiyotik, parenteral olarak ve olabildiğince erkenden başlanmalıdır.³² Antibiyoterapinin başarısını artıran bir diğer neden de enfeksiyon için predispozan faktörlerin (enfektif kateter, yabancı cisim, abse) ortadan kaldırılmasıdır.

Septik şok ve septik şok olmaksızın ağır sepsis tanısının ilk saatinde etkin intravenöz antimikrobiyallerin uygulanması tedavinin amacı olmalıdır.³¹ Septik şok varlığında, etkin

antibiyotik uygulamayı sağlamadaki saat başı gecikme, bazı çalışmalarda, ölçülebilir mortalite artışı ile birlikte dir.^{33,34} Genel olarak, verilerin çoğunluğu, septik şok olsun olmasın ağır sepsisli hastalarda, bir an önce antibiyotiklerin verilmesini desteklemektedir.^{33,34} Sorumlu patojenlere karşı aktif spektrumu olan antimikrobiyal ajanların uygulanmasının, ağır sepsis veya septik şok tanısının 1 saati içinde etkin şekilde tedavi sağlaması olasıdır. Uygulamadaki etmenler, örneğin, hastaların erken saptanmasında klinisyenlerle tartışma veya ilaç dağıtım zincirindeki işlevsel karışıklıklar, bu amaca ulaşmayı etkileyebilen çalışılmamış değişkenleri gösterebilir. Gelecekteki çalışmalar, bu konuda kanıt tabanı sağlamaya yönelik olmalıdır. Her nerede olursa olsun, serviste, acil bölümünde veya YB’da, septik şok tanısı olan hastaların tedavisinde, bu hedef amaçlanmalıdır.³⁵

Antimikrobiyal ajanlar eczanede her zaman hızlıca hazırlanıp yoğun bakıma/servise ulaştırılamıyor ise, böyle acil durumlar için, önceden hazırlanmış antibiyotikleri temin etmek, hızlı uygulamayı garantilemek için uygun strateji olabilir. Bazı antibiyotikler solüsyonda ön karışım halinde ise stabil kalmayacaktır. Hızlı kullanılabilirliği olan antibiyotiklerde ön karışım solüsyonlarına güvenen kurumlarda, bu risk dikkate alınmalıdır. Antimikrobiyal rejimi seçerken, klinisyenler, bazıları uzun infüzyon gerektirirken bazı antimikrobiyal ajanların bolus uygulama avantajına sahip olduğunun farkında olmalıdır. Böylece, vasküler girişim sınırlı ise ve bazı farklı ajanların infüze edilmesi gerekiyorsa, bolus ajanlar avantaj sunabilir.³¹

Tüm olası patojenlere (bakteri ve/veya fungal veya viral) karşı aktivitesi olan ve sepsis kaynağı olduğu farz edilen dokulara uygun konsantrasyonlarda penetre olan bir veya daha fazla ilacı içeren başlangıç ampirik antienfektif tedavi önerilmektedir.³¹

Ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi, ilaç intoleransı, son alınan antibiyotikler (önceki 3 ay), altta yatan hastalık, klinik sendromu içeren hasta anamnezi, hastanede ve toplumda önceden hastayı enfekte veya kolonize ettiği belgelenmiş patojenlerin duyarlılık modeli ile ilişkili olan kompleks konulara dayanmaktadır. Hastanedeki hastalarda septik şoka neden olan en yaygın patojenler Gram pozitif bakteriler, takiben Gram negatif ve karışık bakteriyel mikroorganizmalardır. Bazı hastalarda kandidiazis, toksik şok sendromları, ve çeşitli yaygın olmayan patojenler dikkate alınmalıdır. Nötropenik hastalarda özellikle çok çeşitli potansiyel patojenler mevcuttur. Hastanın son zamanlarda almış olduğu antienfektif ajanlardan genellikle kaçınılmalıdır. Ampirik tedaviyi seçerken klinisyenler, bazı toplumlarda

ve sağlık hizmeti ortamlarında, oksasilin (metisilin)-dirençli *Staphylococcus aureus*’un virölans ve artan prevelansının, gram negatif basillerde gözlenen geniş spektrumlu beta laktamlara ve karbapenemlere direncin farkında olmalıdır. İlaç dirençli organizmaların sıklığının anlamlı olduğu bölgelerde, bu patojenleri kapsayacak uygunlukta ampirik tedavi garantilenmelidir.³¹

Klinisyenler, başlangıç tedaviyi seçerken kandideminin olası patojen olup olmadığını da göz önünde bulundurmak zorundadır. Kanıtlandığında, ampirik antifungal tedavi seçimi (örn. ekinokandin, flukonazol gibi triazoller, veya amfoterisin B formülasyonu) en fazla prevalansı olan *Candida* türlerinin lokal modeline ve son alınan antifungal ilaçlara uygun hale getirilmelidir.³⁶ Son “Infectious Diseases Society of America” (IDSA) kılavuzları hem flukonazol hem de ekinokandini önermektedir. Özellikle son zamanlarda antifungal ajanlarla tedavi edilen hastalarda veya daha önceki kültür verilerinden *Candida glabrata* enfeksiyonundan şüphelenilmiş ise, ağır hastalığı olan hastalarda ekinokandinin ampirik kullanımı tercih edilir. Antifungal ajanlara lokal direnç modelleri hakkında bilgi varsa, fungal duyarlılık test sonuçları çıkana kadar, ilaç seçimine yol göstermelidir. İmmünsüprese veya nötropenik durum, önceki yoğun antibiyotik tedavisi, veya çoklu yerlerde kolonizasyon gibi kandidemi için risk faktörleri de başlangıç tedavi seçiminde düşünölmelidir.

Ağır sepsis ve septik şoklu hastalar, tedavi seçiminde düşük hata payına sahip olduğu için, başlangıç antimikrobiyal tedavi seçimi, olası tüm patojenleri kapsayacak genişlikte olmalıdır. Antibiyotik seçimleri, duyarlılık verileri ve bakteriyel patojenlerin lokal prevalans modelleri ile yönlendirilmelidir. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda, uygun tedavi (yan, neden olan ajan olarak sonradan saptanan patojene karşı tedavi) başlamadaki başarısızlık, artan mortalite ve morbidite ile beraberdir.^{34,37-38}

Son zamanlarda antibiyotiklere maruz kalış (son üç ay içinde) ampirik antibakteriyel rejim seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır sepsis veya septik şoklu hastalar, neden olan organizma ve onun antimikrobiyal duyarlılıkları tanımlanana kadar geniş spektrum tedaviyi gerektirir. Antibiyotiklerin global kısıtlanması, antimikrobiyal direnç gelişimini ve maliyeti azaltmak için önemli strateji olmasına rağmen, bu hasta popölasyonunda uygun strateji değildir. Fakat neden olan patojen saptanır saptanmaz, patojeni kapsayan, güvenli ve ucuz en uygun ajan seçilerek de-eskalasyon yapılmalıdır. Antimikrobiyal yönetim programları ile işbirliği yapmak, septik hastaların tedavisinde, uygun seçimi garantilemeyi ve etkin

antimikrobiyallerin hızlı uygulanabilirliğini destekler. Tüm hastalar her bir ajanın tam yükleme dozunu almalıdır. Sepsisli hastalar sıklıkla anormal veya değişen renal veya hepatik fonksiyonlara sahiptir, veya doz ayarlaması gerektiren agresif sıvı resüsitasyonuna bağlı anormal olarak yüksek dağılım volümlerine sahip olabilir. YB ortamında, vaktinde ölçülebilen ilaçlar için, bu ilaçların serum konsantrasyon izlemi yararlı olabilir. Etkinliği artmış, toksisitesi azalmış serum konsantrasyonlarını sağlamak deneyim gerektirir.³⁹⁻⁴⁰

Antimikrobiyal rejim, direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyeti azaltmak için potansiyel de-eskalasyon anlamında günlük olarak değerlendirilmelidir. Neden olan patojen saptandığında, patojeni kapsayan, güvenli ve uygun maliyetli en uygun antimikrobiyal ajan seçilmelidir. Bazen, duyarlılık testleri mevcut olduğunda bile antimikrobiyallerin spesifik kombinasyonlarının devam eden kullanımı endike olabilir (örn. yalnız aminoglikozidlere duyarlı *Pseudomonas* spp, enterokokkal endokardit, yalnız polimiksinlere duyarlı *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları). Kesin antibiyotik seçimi kararları, patojenin tipi, hasta özellikleri, hastaneye özgü rejimlere dayanmalıdır. Antimikrobiyal kapsam spektrumunu daraltmak ve antimikrobiyal tedavi süresini azaltmak, *Candida* türleri, *Clostridium difficile*, veya vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* gibi diğer patojenik veya dirençli organizmalar ile hastada süperenfeksiyon gelişme olasılığını azaltacaktır. Fakat, süperenfeksiyonları ve diğer komplikasyonları azaltma isteği, ağır sepsis veya septik şoka neden olmuş enfeksiyonu iyileştirmede, uygun tedavi vermenin önüne geçmemelidir.³¹

Ampirik tedavi, enfeksiyonun lokal modeline, her bir hastanın gösterdiği hastalığa dayanan, en olası patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite sağlamaya çalışmalıdır. Ağır sepsisli nötropenik hastalarda ve *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* spp gibi tedavisi zor, çoklu ilaç direnci gelişen bakteriyel patojenlerin olduğu hastalarda, kombinasyon ampirik tedavi önerilmektedir. Solunum yetmezliği ve septik şok ile birlikte olan ağır enfeksiyonlu seçilmiş hastalarda, *P. Aeruginosa* bakteriyemisi için, geniş spektrum beta laktam ve aminoglikozid veya florokinolon önerilmektedir. Benzer şekilde, bakteriyemik *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonlarına bağlı septik şoklu hastalarda, daha kompleks beta laktam ve makrolid kombinasyonu önerilmektedir.³¹ Yüksek derecede antibiyotik dirençli patojenlerin sık olduğu durumlarda, karbapenemler, kolistin, rifampin ve diğer ajanları içeren rejimler ile kompleks kombinasyonlar gerekebilir. Fakat yeni kontrollü bir çalışma, ampirik tedavi olarak florokinolonu karbapeneme eklemenin, dirençli mikroorganizmalar ile düşük enfeksiyon riskindeki popülasyonda, sonucu düzeltmediğini ileri sürmüştür.⁴¹

Ağır sepsisli hastalarda, ampirik olarak kullanıldığında, kombinasyon tedavisinin 3-5 günden fazla verilmemesi önerilmektedir. Duyarlılık profili bilinir bilinmez en uygun tekli ajan tedavisine de-eskalasyon yapılmalıdır. İstisnalar, uzun seyirli antibiyotik kombinasyonlarının gerektiği seçili endokardit formlarında ve özellikle P. Aeruginosa sepsisinde, çoğunlukla kaçınılması gereken aminoglikozid monoterapisini içerir. İlave gözlemsel çalışmalar ile birlikte eğilime dayalı eşleşme analizi, meta-analiz, meta-regresyon analizi, yüksek ölüm riski olan ağır septik hastalarda, kombinasyon tedavisinin üstün klinik sonuç sağladığını göstermektedir⁴²⁻⁴⁶ Dünyanın bazı bölgelerinde, antimikrobiyal ajanlara artan sıklıktaki direnç göz önünde tutulursa, geniş spektrumlu kapsama, genellikle antimikrobiyal ajanların kombinasyonlarının başlangıçta kullanımını gerektirir. Bu bağlamda kullanılan kombinasyon tedavisi, antibiyotiklerin en az iki farklı sınıfını (genellikle bir makrolid, florokinolon, veya seçili hastalarda aminoglikozid ile birlikte bir beta laktam ajan) ifade eder. Bir kontrollü çalışma, dirençli mikroorganizmalar ile düşük enfeksiyon riski taşıyan popülasyonda, ampirik tedavi olarak karbapenem kullanıldığında, florokinolon ilavesinin hasta sonuçlarını düzeltmediğini göstermiştir.⁴¹

Hasta faktörleri antibiyotik tedavisinin süresini etkileyebilmesine rağmen, genelde 7-10 günlük süre (kaynak kontrol sorunları olmadığında) yeterlidir. Bu nedenle antimikrobiyal tedaviye devam, tedaviyi daraltma veya kesme kararları klinik bilgiye ve klinisyenin kararına dayanarak alınmalıdır. Bu vakaların bazılarının büyük ihtimalle, bakteri veya mantar kaynaklı olması gerçeğine rağmen, klinisyenler, ağır sepsis veya septik şoklu hastaların anlamlı kısmında, kan kültürlerinin negatif olacağının farkında olmalıdır.³¹

2.7.2. Destekleyici Tedavi

2.7.2.a. Sıvı Tedavisi

Sepsis ve septik şokta destek tedavisi de antibiyoterapi gibi tedavinin vazgeçilmezleri arasındadır. Burada en önemli nokta hipovoleminin düzeltilmesi olup uygun monitörizasyon (SVB, PCWP) altında yeterli sıvı resüsitasyonunun yapılmasıdır. Sepsiste ilk 6 saat boyunca doku hipoperfüzyonundan (hipotansiyon veya kan laktat seviyesinin >4 mmol/L olması) korunmak için sıvı resüsitasyonu hedefleri kılavuzda şu şekilde tanımlanmaktadır³¹:

- SVB: 8-12 mmHg
- OAB $\geq$ 65 mmHg
- İdrar çıkışı $\geq$ 0,5 mL/kg/h
- Vena Cava Superior oksijen saturasyonu (ScvO₂): %70 veya Mixt venöz Oksijen Saturasyonu (SvO₂): %65 olması.

İlk 6 saatte erken sıvı resüsitasyonu ile doku hipoperfüzyonunun azaltılmasının acil yoğun bakım hastalarında 28 günlük mortalitede %15,9 mutlak azalama ile sonuçlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur.⁴⁷

Sepsiste sıvı tercihi konusunda net bir bilgi yoktur. Kristalloid ve kolloidlerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.⁴⁸ 2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda bu konudaki akış şu şekilde verilmektedir; “ilk resüsitasyon için Kristalloid kullanılmalıdır”.

Hipotansiyondan korunmak ve tedavi edebilmek için gerekirse vazoaaktif ajanlar kullanılabilir. Vazopressör kullanımında hedef Ortalama Arter Basıncı (OAB) değeri 65 mmHg’nin üzeri olmalıdır. 2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda vazopressör kullanım ilkelerine göre, ilk tercih olarak norepinefrin kullanımı önerilmiştir.

2.7.2.b. Mekanik Ventilasyon

Septik şokta oksijenizasyonun konvansiyonel tedaviyle yeterince sağlanamadığı hastalarda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilmektedir. Ağır sepsiste ARDS gelişme insidansı yüksektir. Bu olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi olarak tanımlanan yaklaşım altında ventilatuvar destek uygulanmalıdır. Düşük tidal volumlü (6 ml/kg) ve plato basıncının düşük tutulduğu (<30 cmH₂O) ventilasyon stratejisinin, yüksek tidal volumlü uygulamalara göre sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.⁴⁹

2.7.2.c. Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri

Yoğun bakımda sepsis tanısı altındaki olgularda ABY’nin tabloya eklenmesi ile mortalite % 53-73 gibi yüksek seviyelere çıkmaktadır (39,40). Bu olgularda renal replasman tedavi gereksinimi % 58-70 arasındadır (41).

2.7.2.d. Kortikosteroid Tedavisi

Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda adrenokortikal yetmezliğin geliştiğini gösteren klinik çalışmalar vardır.⁵⁰⁻⁵¹ Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tedavisinde rutin kortikosteroid tedavisi önerilmemekle birlikte yeterli sıvı resüsitasyonuna ve vazopressör tedavisine rağmen hedef OAB değerlerine ulaşamadığı durumlarda intravenöz hidrokortizon günde tek doz halinde 200 mg olarak verilebilmektedir.³¹

2.7.2.e. Stres Ülseri ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Koagülasyon bozukluğu, trombositopeni, GIS hipoperfüzyonu varlığı ve uzun süre mekanik ventilatör tedavisi gereksinimi nedeniyle, sepsis tedavisi altındaki olgular stres ülseri gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu tür olgularda profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Profilaksi amacıyla H2 reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Risk faktörleri olmayan hastaların profilaksi almalarına gerek yoktur.³¹

Tüm ağır sepsis, septik şok hastalarına derin ven trombozunu önleyici tedavi olarak heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir.³¹

2.7.2.f. Glisemi Regülasyonu ve Beslenme

Son çalışmalarda sepsiste insülin başlama için sınır kan şekeri değerinin 180 mg/dL olması gerektiği bildirilmiştir. Hedef kan şekeri aralığının ise 110-180 mg/dL olması gerektiği ifade edilmektedir.³¹ Beslenme için enteral yol tercih edilmelidir. Ağır sepsis/septik şok tanısından sonra ilk 48 saat içerisinde beslenmeye başlanmalıdır. İlk hafta kalori ihtiyacının tamamı yerine düşük kalorili beslenme tavsiye edilmektedir.³¹

2.7.3 Diğer Yeni Tedavi Yaklaşımları

Yeni tedavi yaklaşımlarında, sepsisin ilerleyişini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla kullanılan, mikrobiyal toksinleri hedef alan, inflamatuvar kaskadı etkileyen, koagülasyonu düzenleyen, konak savunmasını güçlendiren ajanlar yer almaktadır.¹ Bu yeni yaklaşımlar Monoklonal Antiendotoksin Antikor, Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, Glukokortikoid Dışı Antiinflamatuvar Ajanlar gibi klinik kullanıma giremeyen veya ileri

alışmalarla desteklenmesi gereken tedavi yaklaşımlarını ve Aktive Protein C Tedavisi gibi klinik kullanımından vazgeçilen uygulamaları içermektedir. Bir diğeri tedavi yaklaşımı ise İmmunglobulinlerin kullanımıdır. İmmunglobulinlerin 2012 sepsis kılavuzunda çeşitli çalışmalarda yararının gösterilememiş olmasına dayanarak erişkin hastalardaki ağır sepsis ve septik şok tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir.³¹

3.MATERYAL ve METOD

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2014/25-24 karar numarası ile izin alındı. 01.01.2010-30.06.2014 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok tanıları ile yatarak tedavi gören hastaların dosya ve sistem kayıtlarından, tanı konulmasından antibiyoterapi başlanana kadar geçen süre ile ilgili durumları değerlendirilerek, bu süresinin hasta sonuçları üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıda gösterildiği şekilde belirlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok tanıları ile yatırılan hastalar
- Dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayanlar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altındaki hastalar.
- Ağır sepsis ve septik şok tanıları dışında bir tanı ile yatırılan hastalar
- İleri evre metastatik malign neoplazmı olan hastalar
- Hastane bilgi sistemi ve dosya kayıtlarında eksiklik olanlar

İncelenen olgular arasında bu özellikleri içeren ağır sepsis ve septik şok tanısı almış 110 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsiyeti, tanısı, APACHE II skoru, komorbiditeleri olarak diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği olup olmadığı, ilk antibiyotik alımına kadar geçen süre, alınan kültürlerde üreme olup olmadığı veri formuna kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sınıflayıcı değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart

sapma değerleri hesaplandı. İki gruplayıcı değişken arasındaki ilişki analizi Ki-kare Testi veya Fisher'in Kesinlik Testi ile yapıldı. İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Çoklu değişken analizi Lojistik Regresyon yöntemi ile gerçekleştirildi. %95 güven düzeyinde çalışıldı ($p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.)

4.BULGULAR

01.01.2010-30.06.2014 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. 110 hastanın retrospektif incelemesinde hastaların 61'i erkek, 49'u kadındı. Yaş ortalaması $74,3 \pm 11,6$ olarak hesaplandı. Ortalama APACHE II Skoru $19,2 \pm 7,4$ olduğu görüldü.

Komorbiditeler açısından bakıldığında, en sık Hipertansiyon, ikinci en sık Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, üçüncü olarak ise Konjestif Kalp Yetmezliğine rastlandı.

Hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde, hastaların en sık akciğer kaynaklı enfeksiyon tanısıyla hospitalize edildikleri görüldü. Akciğeri takiben sırasıyla genitoüriner sistem enfeksiyonları, batın içi enfeksiyonlar, santral sinir sistemi kaynaklı enfeksiyon ve yabancı cisim enfeksiyonları yer aldı.

Hastaların ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınan kültürlerinde (kan, idrar, sekresyon) üreme olup olmadığı incelendiğinde, alınan örneklerin %30'unda üreme olduğu, 70'inde ise üreme olmadığı tespit edildi.

Hastaların ölüm oranlarına bakıldığında 60 (%54,5) hastanın vefat ettiği, 50 (%45,5) hastanın ise servis yatışı olacak şekilde taburcu edildiği görüldü.

Ölen ve taburcu olan hastaların ortalama yaşı sırasıyla $76,0 \pm 10,5$ ve $72,1 \pm 12,6$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Ölen ve taburcu olan hastaların ortalama APACHE II Skoru sırasıyla $21,0 \pm 7,7$ ve $17,0 \pm 6,4$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,005$).

Ölen hastaların 33'ü (%55) erkek, 27 si (%45) kadındı. Taburcu olan hastalarda ise sırasıyla 28 (%56) ve 22 (%54) idi. Cinsiyet ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$)

Komorbiditelerin mortaliteye etkisi incelendiğinde, sadece kronik böbrek yetmezliği ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$). Diğer komorbiditeler ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($p > 0,05$)

Tablo 6. Hastalara ait özellikler

Yaş	74,3±11,6
İlk Ab başlama saati	6,9±4,7
Cinsiyet (E/K)	61/49
APACHE II (ortalama, ss)	19,2±7,4
Komorbit (n, %)	
• HT	58 (52,7)
• DM	30 (27,3)
• KAH	18 (16,4)
• KKY	34 (30,9)
• KOAH	44 (40)
• SVO	16 (14,5)
• KBY	17 (15,5)
Enfeksiyon odağı (n, %)	
• Akciğer kaynaklı	91 (82,7)
• Diğer	19 (17,3)
Üreme (n, %)	
• Var	33 (30)
• Yok	77 (70)
Mortalite (n, %)	60 (54,5)

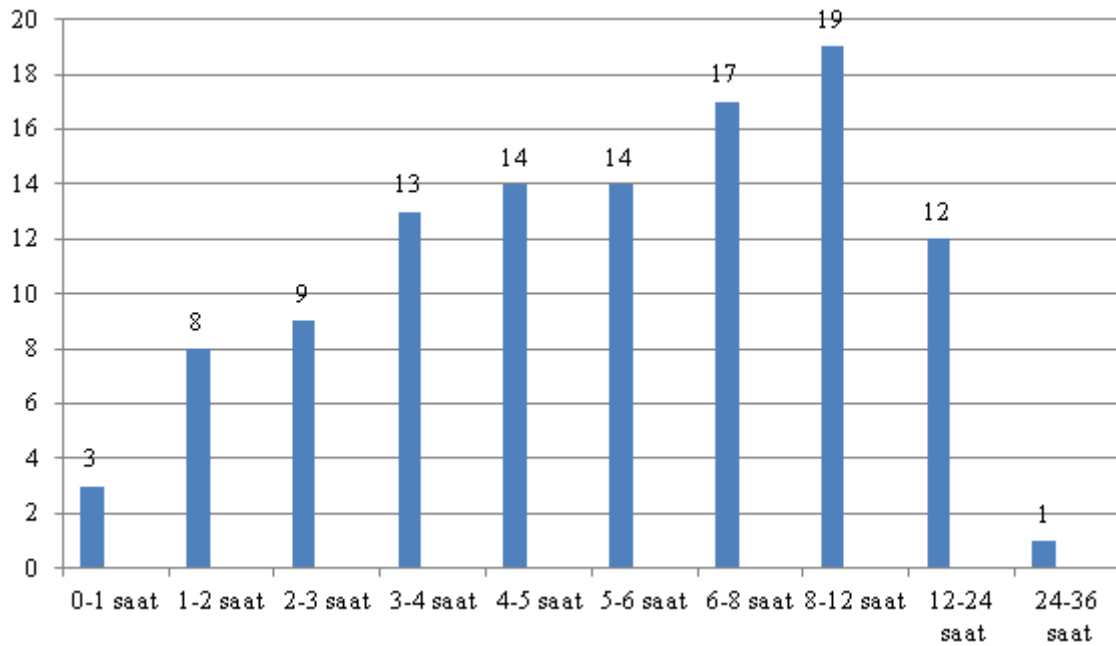
Ölen hastaların 46 sı (%76,6) akciğer kaynaklı enfeksiyona sahipken, 14'ü (%23,3) diğer (intraabdominal, genitoüriner, santral sinir sistemi, yabancı cisim enfeksiyonu) kaynaklı enfeksiyona sahiptiler. Enfeksiyon kaynağı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı .($p>0,05$)

Ölen 23 hastanın alınan kültür örneklerinde üreme saptanırken, ölen 37 hastanın örneklerinde üreme saptanmadı. Örneklerde üreme olmasıyla mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0,05$)

Hastaların, tanı konulmasından ilk antibiyotik alımına kadar geçen süre ile olan ilişkisine bakıldı. Tanı konulmasından, ilk antibiyotik alımına kadar geçen ortalama süre 6,9±4,7 saat olarak hesaplandı.

Tablo 7. Sağkalıma göre hasta özellikleri

	ÖLÜM (n=60)	TABURCU (n=50)	P
Yaş	76,0±10,5	72,1±12,6	>0,05
Cinsiyet (E/K)	33/27	28/22	>0,05
APACHE II	21,0±7,7	17,0±6,4	<0,005
Komorbidite (%)			
• HT	30 (50)	28 (56)	>0,05
• DM	17 (28,3)	13 (26)	>0,05
• KAH	8 (13,3)	10 (20)	>0,05
• KKY	20 (33,3)	14 (28)	>0,05
• KOAH	19 (31,6)	25 (50)	>0,05
• SVO	10 (16,6)	6 (12)	>0,05
• KBY	13 (21,6)	4 (8)	<0,05
Enfeksiyon Odağı (%)			
• Akciğer	46 (76,7)	45 (90)	>0,05
• Diğer	14 (23,3)	5 (10)	
Üreme (%)			
• Var	23 (38,3)	10 (20)	<0,05
• Yok	37 (61,7)	40 (80)	
Ab başlama süresi (%)			
• Erken	5(8,3)	15(30)	<0,004
• Geç	55(91,7)	35(70)	

Şekil 1. Hastaların ilk antibiyotik alımına kadar geçen sürelerle göre dağılımı

Hastalar 2012 sepsis sağ kalım kampanyasında önerilen resusitasyon paketi doğrultusunda ilk antibiyotik alımı 3 saat içinde olanlar ve ilk 3 saatten sonra olanlar olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İlk antibiyotik alımı 3 saatin altında olan hastalar erken, 3 saatin üstünde olanlar ise geç grup olarak değerlendirildi. Erken alanların sayısı 20, geç alanların sayısı 90'dı. Erken olan grubun yaş ortalaması $76,0 \pm 8,6$, geç olan grubun ortalama yaşı sırasıyla $73,9 \pm 12,2$ olarak hesaplandı. Yaş ve antibiyotik alım süresi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Erken ve geç olan grupların ortalama APACHE II skoru sırasıyla $18,2 \pm 7,5$ ve $19,4 \pm 7,4$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0,05$)

Erken alan grubun 10 (%50)'u kadın, 10 (%50)'u erkekti. Geç alan grubun ise 39 (%44,4)'u kadın, 51 (%56,6)'i erkek idi. Cinsiyet ile hastaların ilk antibiyotik alım süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$)

Komorbiditeler açısından incelendiğinde her iki hasta grubunda da en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon idi. İki grupta da ikinci sırada KOAH vardı. Üçüncü sırada, erken alan grupta diyabet yer alırken, geç alan grupta ise kalp yetmezliği vardı. Her iki hasta grubu arasında eşlik eden hastalıklar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi.

Antibiyotiği erken alan grupta akciğer kaynaklı enfeksiyona sahip hasta sayısı 16 (%80) iken, 4 (%20) hasta diğer sistem kaynaklı enfeksiyona sahipti. Geç alan gruptaki hasta sayıları ise sırasıyla 75 (%83,3) ve 15 (%16,7) idi. Enfeksiyon kaynağı ile hastaların ilk antibiyotik alım süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$)

Antibiyotiği erken alan grupta, ilaca başlamadan önce alınan kültürlerde üremesi olan hasta sayısı 6 (%30) iken, geç olanlarda bu sayı 27 (%30) olarak saptandı. Kültürlerde üreme olması ile antibiyotik alım süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Antibiyotiği erken alan grupta ölüm sayısı 5 (%25) iken, geç alanlarda bu sayı 55 (%61) idi. Erken alan hastaların mortalitesi, geç alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi ($p < 0,004$).

Mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde erken antibiyotik alımı ($p = 0,005$), örneklerde üreme olması ($p = 0,025$) ve APACHE II skoru

(p=0,006) istatistiksel anlamlı bulunmuştur. İlk antibiyotik alım süresi erken olan hastalarda, geç olanlara kıyasla ölme ihtimali yaklaşık 5,6 (1,7-18,4) kat daha fazladır. Üreme olan hastalarda üreme olmayanlara kıyasla vefat etme ihtimali yaklaşık 3 (1,1 -7,9) kat daha fazladır.

Tablo 8. Antibiyotik alım zamanına göre hasta özellikleri

	Erken (n=20)	Geç (n=90)	p
Yaş	76,0±8,6	73,9±12,2	>0,05
Cinsiyet (E/K)	10/10	51/39	>0,05
APACHE II	18,2±7,5	19,4±7,4	>0,05
Komorbidite (%)			
• HT	12 (60)	46 (51,1)	
• DM	8 (40)	22 (24,4)	
• KAH	4 (20)	14 (15,5)	>0,05
• KKY	6 (30)	28 (31,1)	
• KOAH	11 (55)	33 (36,6)	
• SVO	2 (10)	14 (15,5)	
• KBY	2 (10)	15 (16,6)	
Enfeksiyon odağı(%)			
• Akciğer	16 (80)	75 (83,3)	>0,05
• Diğer	4 (20)	15 (16,7)	
Üreme (%)			
• Var	6 (30)	27 (30)	>0,05
• Yok	14 (70)	63 (70)	
Mortalite (%)	5 (25)	55 (61,1)	<0,004

Tablo 9. Lojistik regresyon analizi

	OR	%95 CI	p değeri
Erken/geç antibiyoterapi	5,56	1,68-18,35	0,005
Üreme olması/olmaması	3,01	1,14-7,92	0,025
APACHE II	1,09	1,02-1,17	0,006

5. TARTIŞMA

Kritik hastalarda en önemli ölüm sebebi olan sepsis, genellikle hayatın 6. dekadında zirve yapmaktadır.⁵² Hastalara ait genel özellikler içerisinde; erkek cinsiyet, etnik köken (siyah erkekler daha yüksek riskli), eşlik eden hastalıklar, kanser, immün yetmezlik durumu, kronik organ yetmezliği, alkol bağımlılığı, genetik faktörler sepsise yol açan predispozan faktörler olarak sayılabilir.^{11,53} Alberti ve ark.'ın çok merkezli uluslararası sepsis ile ilgili epidemiyolojik çalışmasında hastaların %60'ında solid organ kanseri, %46'sında kronik böbrek yetmezliği, %42'sinde KOAH (Kronik obstruktif akciğer hastalığı) ve %36'sında diyabetes mellitus altta yatan hastalıklar olarak bildirilmiştir.⁵⁴ Yapılan bir Fransız çalışmasında, septik şoklu hastalarda en önemli komorbidite %26 ile kronik alkolizm, %25 ile KOAH, %22 ile diyabetes mellitus ve %18 ile kronik kardiyak yetmezlik olarak bildirilmiştir.⁵⁵

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak 74,3 (53-80) idi. En sık altta yatan hastalıklar hipertansiyon (%62), KOAH (%44), konjestif kalp yetmezliği (%34), diyabetes mellitus (%30), kronik böbrek yetmezliği (%17) olarak tespit edilmiştir.

Sepsisli hastalarda, altta yatan hastalık ile bunların mortalite üzerine etkileri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Alberti ve ark, 2003 yılında yayımlanan makalelerinde immünsupresyon, KOAH, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve kronik böbrek yetmezliğinin sepsisli olgularda ölüm riskini arttırdığını bildirmişlerdir.⁵⁶ Yayımlanan başka bir makalede ise komorbiditelerin sepsisli hastalarda hastane içi mortalite hızı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.⁵⁷ Çalışmamızda, mortalite gerçekleşen hastalarda sağ kalanlara göre sadece kronik böbrek yetmezliği sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmeye APACHE II skorunun kullanılması genel bir öneridir.⁵⁸ Sepsisin ilk günü APACHE II skorları 19-28 arasında değişmektedir.^{55,59} Bizim çalışmamızda ortalama 19,2±7,4 olarak literatür ile uyumlu bulundu.

Sepsis tanısı alan hastalarda en önemli basamaklardan biri enfeksiyon odağının gösterilmesidir. Gao ve ark.'ın 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, hastaların %87'sinde ağır

sepsis odağı saptanmış ve bu odaklar %50 pnömoni, %22 intraabdominal enfeksiyon, %6 üriner sistem enfeksiyonu ve %6 diğer nedenler olarak saptanmıştır.⁶⁰ Yapılan diğer çalışmalarda da enfeksiyon odaklarını sırasıyla pnömoni, intraabdominal enfeksiyon ve üriner sistem enfeksiyonu oluşturmuştur.⁵⁵ Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada enfeksiyon bölgelerini %57 pnömoni, %21 üriner sistem enfeksiyonu, %11 intraabdominal enfeksiyon oluşturmuştur.⁶¹ Bizim çalışmamızda sepsis odaklarının %82,7'sini pulmoner, %11,8'sini üriner sistem, %3,6'nı intraabdominal, %0,9'unu santral sinir sistemi, %0,9'unu yabancı cisim enfeksiyonu oluşturmaktaydı. Literatür ile uyumlu olarak en sık enfeksiyon kaynağımız pnömoni idi. İkinci sıklıkta üriner sistem enfeksiyonu görülmekteydi.

Septik şoklu hastalarda mortalite, tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen %50'nin üzerindedir.¹⁸ Yapılan çalışmanın kabul ettiği popülasyona göre değişmekle birlikte sepsis/ağır sepsis mortalite oranlarının çeşitli yayınlarda %20-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Annane ve ark.'ın septik şoklu hastaların epidemiyolojisini inceleyen çalışmalarında 1993 yılında mortalite %62 iken, 2000 yılında %56 olarak saptanmıştır.⁶² Bu düzelmenin, daha erken ve daha yoğun tedavi ile özgün antienfeksiyöz tedavilerin geliştirilmesi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.⁶³

Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada, ağır sepsis ve septik şokta ortalama mortalite oranı %64 olarak verilmiştir.⁶¹ Fransa'da 1993 yılında yapılan bir çalışmada, ağır sepsisli hastalarda mortalite oranı %56 saptanmıştır.⁶⁴ 2010 yılında yayımlanan başka bir Fransız çalışmasında ise septik şoklu hastalarda mortalite oranı %54 saptanmıştır.⁵⁵

Yaptığımız çalışmada ağır sepsis ve septik şok tanılarıyla yoğun bakıma alınan hastalarda %56,4'lük mortalite oranıyla literatür ile uyumlu olarak saptadık.

Ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda, ilk 1 saat içinde geniş spektrumlu ve olası enfeksiyon odağına penetre olabilecek özellikte intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.³ Bu durum mortalite ile ilişkili en önemli parametrelerden biri olarak kabul edilebilir. Değişik çalışmalar göstermiştir ki; sepsis tedavisinde antibiyotik başlama zamanındaki gecikme prognozu kötüleştirmektedir.⁶⁵ Ağır sepsis hastalarına uygun

antibiyotik başlamada gecikilen her saatte, mortalitenin %7,6 ile %9 arasında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.³⁴

Çalışmamızda, ağır sepsis ve septik şok tanıları ile ampirik antibiyotik başlangıcı arasındaki süre ortalama $6,9 \pm 4,7$ saat olarak saptandı. Uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlanmasına engel olan birçok faktör mevcuttur. Bunlar, sepsis tanısı konmasındaki zorluklar, antibiyotik seçimi ve kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeler gereği konsültasyon süreci, antimikrobiyal ajanın temini, doktor, hemşire ve personelden kaynaklanan gecikmeler olarak sayılabilir.

Sepsis sağkalım kampanyası kılavuzuna göre hastalara ağır sepsis/septik şok tanısı konduktan sonra 1 saat içinde uygun antimikrobiyal ajanların başlanması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ağır sepsis ve septik şok tanısı alan 110 hastanın sadece 3'ünde bu kılavuz önerisine uyulabildiği görülmektedir. İlk bir saatte antimikrobiyal alan hasta sayısının çok az olması sağlıklı bir istatistiksel analiz yapmaya müsaade etmemiştir. Sepsis sağkalım kampanyası tedavi paketinde ilk 3 saat içinde tamamlanması gereken işlemlerden biri antibiyotiklerin başlanması olarak tanımlanmıştır. İlk antibiyotik alım saati ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı, hastalar ilk antibiyotik dozunu 3 saat içinde (erken) alanlar ve 3 saatten uzun sürede (geç) alanlar olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İlk antibiyotik alımı geç olan hastaların %61'i ölürken, erken olanlarda bu oran %25 olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Yapılan değişik çalışmalar, ağır sepsis ve septik şokta mortalite ile ilişkili bağımsız faktörleri incelemiştir. Yaş, altta yatan hastalığın ciddiyeti, organ yetmezlik sayısı, hipotermi, trombositopeni, laktik asidoz, pozitif kan kültürü, çoklu enfeksiyon kaynağı ve endokrin fonksiyonlar mortalitede etkisi olduğu sıklıkla saptanan faktörlerdir.^{64,66}

Annane ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada, YBÜ mortalitesini etkileyen faktörler arasında, MV ihtiyacının bulunması en yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır (OR=4,7 $p=0,001$). Bu çalışmada mortaliteye etkili diğer faktörler yaş, ABY, pozitif bakteriyel boyama ve fungal enfeksiyonlardır.⁶²

Ağır sepsis hastaları ile ilgili 2004 yılında yapılan bir Fransız çalışmada, kronik karaciğer ve kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve şok, sepsis başlangıcındaki SAPS II skoru ve SOFA skorunun ölümle ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.¹⁸

Payal ve ark. tarafından yapılan çalışmada mortaliteye etkili olan faktörler; şok ve ampirik antibiyotik tedavisinin eklenmesi arasındaki sürenin 4.5 saatten fazla olması, vazopressör süresi, APACHE II skoru ve enfeksiyonun tipi olarak saptanmıştır (toplum kaynaklı-hastane kaynaklı).⁵⁹

Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan 2008 yılında yapılan bir çalışmada yaş, APACHE II skoru, erkek cinsiyet, sistolik kan basıncı ve organ yetmezlik sayısı acil serviste mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenlerdir.⁶¹

Yoğun bakım ünitesinde 320 septik şoklu hasta yönetiminin değerlendirilmesi ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerini tanımlanması amaçlanan bir Fransız çalışmada, mortalite ile ilişkili faktörler MV, SAPS II >60, kronik alkolizm, yaş >65, protrombin oranı <%40, PaO₂/FiO₂ <150 olarak tespit edilmiştir.⁵⁵

Yaptığımız çalışmada ağır sepsis ve septik şoktan çıkan ve ölen hastalar çok değişkenli analiz ile incelendiğinde; literatür ile uyumlu olarak APACHE II skoru, ilk antibiyotik alımının erken olması ve alınan kültürlerde üreme saptanması en önemli prognoz belirleyicileriydi.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ağır sepsis ve septik şok tanısı konulur konulmaz, ilk 1 saat içinde intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu çalışmada, ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların ilk antibiyotik alım saati ortalama olarak $6,9\pm4,7$ saat saptandı. İlk antibiyotik alım süresi ile mortalite arasındaki ilişki araştırıldı. İlk antibiyotik alım zamanının geç olması, mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Bu nedenle;

- Acil servis ve YBÜ çalışanlarının, sepsis tanı ve tedavi farkındalığının artırılması gereklidir.
- Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve gören hekimin tedaviyi onaylaması, ilaçların temini sırasında harcanan vakit kaybı engellenmelidir.
- Hemşire ve personel düzeyinde olan eksiklikler giderilmelidir.

Çalışmamızda mortalite ile ilişkili diğer bağımsız değişkenler, alınan kültürlerde üreme saptanması ve APACHE II skorunun yüksek olmasıydı. Kültürlerde üreme saptanması 3,01 kat, APACHE II skorunun yüksek olması ise 1,09 kat mortaliteyi arttırdığı görüldü. Bu nedenle;

Hastalara tanı konulduktan sonra ampirik antibiyotik tedavisine başlamadan önce mutlaka gerekli kültürler alınmalı, daha sonra antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

7.ÖZET

Dahiliye Yoğun Bakım Servisinde ağır sepsis ve septik şok tanıları ile yatırılan hastalara tanı konulması ile antibiyoterapi başlanması arasında geçen sürenin mortaliteye olan etkisinin retrospektif olarak incelenmesi.

Dr.Yakup Duran

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR

duran.yakup@hotmail.com

AMAÇ: Sepsis, tedavi yönetimindeki gelişmelere rağmen önemini koruyan, enfeksiyon ve enfeksiyona verilen yanıt durumudur. Tedavi yöntemlerinde kaydedilen gelişmelere rağmen, özellikle organ yetmezliğinin eklendiği septik şok tablosunda en ileri merkezlerde dahi mortalite çok yüksektir. Sepsis tedavisinde en önemli basamak, mümkün olduğunca etkili ve geniş spektrumlu antimikrobiyallerin sistemik olarak hızla başlanması gerekliliğidir. Bu çalışmayla; Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok tanıları ile izlenen hastalara tanı konulmasıyla antibiyoterapiye başlanması arasında geçen sürenin mortaliteye olan etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Ocak 2010 – Haziran 2014 arasında Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üstü, ağır sepsis ve septik şok tanıları ile yatan ve ileri evre metastatik maligniteleri olmayan hastalar dahil edildi. Kayıtlarına ulaşılabilen 110 hastanın dosya, laboratuvar testleri ve görüntülemeleri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR:110 hastanın 61'i erkek, 49'u kadındı. 90 hastanın antibiyotik alım zamanı geç iken, 20 hastanın erken olarak saptandı. Antibiyotik alımı geç ve erken olan hastaların ortalama yaşları sırasıyla $73,9 \pm 12,2$ ve $76 \pm 8,6$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde, antibiyotik alımı erken olan grubun ortalama APACHE II skoru $18,2 \pm 7,5$, geç olan grupta ise $19,4 \pm 7,4$ olarak tespit edildi. APACHE II skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Komorbiditeler açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Yaş, cinsiyet, APACHE II skoru ve diğer komorbiditelerin dahil edildiği lojistik regresyon modelinde antibiyotik alım zamanının geç olması, yüksek APACHE II skoru ve alınan kültürlerde üreme saptanması artmış mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

SONUÇ: Uluslararası kılavuzlara göre ağır sepsis ve septik şok tanısı konulur konulmaz, ilk 1 saat içinde intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Çalışmamızda antibiyotik alım zamanının 3 saatten geç olması, artmış mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Antibiyotiği erken alan hastalarda mortalite %25 iken, geç alan hastalarda bu oran %61,1 idi. Mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde APACHE II Skoru ve kültürlerde üreme olması diğer bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

8. SUMMARY

Examining the effect on mortality of time elapsed between diagnosing the patients with severe sepsis, diagnosed with septic shock in internal medicine intensive care service and starting antibiotherapy respectively.

Dr. Yakup Duran

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine
İnciraltı/ İZMİR

duran.yakup@hotmail.com

AIM: Sepsis is an infection and a response to infection, which maintains its importance in spite of the improvements in treatment methods. Despite there have been advances in treatment methods, mortality is very high even in the most advanced centers especially if there is a septic shock template including organ failure. The most important step in sepsis treatment is necessity of beginning the effective and broad spectrum antimicrobial systematically. In this study, we aimed to investigate the effect on mortality of time elapsed between diagnosing the patients with severe sepsis, diagnosed with septic shock in Internal Medicine Intensive Care Service and starting antibiotherapy.

METHOD: The records of treated patients in internal medicine intensive care service between January 2010 and June 2014 were examined retrospectively. The patients over 18 years who are diagnosed with severe sepsis and septic shock and the patients with non-metastatic malignancy in advanced stage were included in the study. The file, laboratory tests and scans of the 110 patients whose records could be reached were investigated retrospectively.

RESULTS: 61 of the 110 patients were male and others (49) were female. It was determined that while the time of the antibiotic intake of 90 patients was early, the time of antibiotic intake of 20 patients was late. Average ages of the patients with late and early antibiotic intake were calculated as $73,9 \pm 12,2$ and $76 \pm 8,6$ respectively. The difference was not statistically significant ($p > 0,05$).

When evaluated in terms of disease severity, the average APACHE II score of the group whose antibiotic intake was early was determined as $18,2 \pm 7,5$, and other group's (late antibiotic intake) was $19,4 \pm 7,4$. Difference between scores was not statistically significant ($p > 0,05$). With regard to co-morbidities, no significant difference was determined between two groups. Being late of the time of the antibiotic intake in logistic regression model in which age, sex, APACHE II score and other co-morbidities included, very high APACHE II score and determination of culture positivity were evaluated as an independent risk factor for increased mortality.

CONCLUSION: As soon as possible severe sepsis and septic shock are diagnosed; the intravenous antibiotic treatment should be started in the first hour according to international guidelines. In our study, being three hours late of the time of antibiotic intake was determined as an independent risk factor for increased mortality. While the mortality was %25 in the patients taking the antibiotic early, this rate was % 61 in the patients taking the antibiotic late. In the logistic regression analysis to determine the other factors affecting the mortality, APACHE II Score and culture positivity were determined as other independent risk factors.

9.KAYNAKLAR

1. Witt MD, Chu LA: Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, editörler. Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 391-395
2. Annane, D., Aegerter, P., Jars-Guincestre, M. C. & Guidet, B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-R??a network. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168, 165–172 (2003).
3. Dellinger, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. in Critical care medicine 36, 296–327 (2008).
4. Rodriguez, A. et al. effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. shock 23, 298–304 (2005).
5. Doğanay M, Alp Meşe E. Sepsis. Doğanay M, Alp Meşe E. Sepsis. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabında. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.877-97
6. Levy, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. in Critical care medicine 31, 1250–1256 (2003).
7. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S: İç Hastalıkları. 2. Cilt, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 2003;2990-2993)
8. Doganay M: Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doganay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi. 1996;473-485.
9. Uzun Ö: Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı. Ankara : Güneş Kitabevi, 1994;175-186
10. Rangel-Frausto, M. S., Pittet, D., Hwang, T., Woolson, R. F. & Wenzel, R. P. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. Clin. Infect. Dis. 27, 185–190 (1998).
11. Angus, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit. Care Med. 29, 1303–1310 (2001).
12. Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S. & Moss, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med. 348, 1546–1554 (2003).
13. Piot, P., Bartos, M., Ghys, P. D., Walker, N. & Schwartländer, B. The global impact of HIV/AIDS. Nature 410, 968–973 (2001).

14. Introduction to the Margaux Conference on Critical Illness: Activation of the coagulation system in critical illnesses. *Crit Care Med* 2000;28:1-3
15. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:3-9.
16. Padkin, A. et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit. Care Med.* 31, 2332–2338 (2003).
17. Friedman, G., Silva, E. & Vincent, J. L. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit. Care Med.* 26, 2078–2086 (1998).
18. Brun-Buisson, C., Meshaka, P., Pinton, P. & Vallet, B. EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 30, 580–588 (2004).
19. Finfer, S. et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30, 589–596 (2004).
20. Yu, D. T. et al. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit. Care* 7, R24–R34 (2003).
21. Öncü S. Sepsisi tanıyor muyuz? *ANKEM Derg* 2006;20: 40-40.
22. Akalın H. Sepsis Sendromu. Dündar İH.(çeviri editörü). Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi kitabında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 231-9.
23. Novack, V. et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial Intensive Care Med.infections: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. 35, 1255–1260 (2009).
24. Patroniti, N. et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit. Care Med.* 36, 2302–8 (2008).
25. Muller, B. et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 29, 1404–1407 (2001).
26. Papadopoulos, M. C., Davies, D. C., Moss, R. F., Tighe, D. & Bennett, E. D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 28, 3019–3024 (2000).
27. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005:539- 568
28. Mattleman, S. J., Hakki, A. H., Iskandrian, A. S., Segal, B. L. & Kane, S. A. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: Correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1, 417–420 (1983).

29. Jackson, A. C., Gilbert, J. J., Young, G. B. & Bolton, C. F. The encephalopathy of sepsis. *Can. J. Neurol. Sci.* 12, 303–307 (1985).
30. Sharshar, T. et al. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol.* 14, 21–33 (2004).
31. Dellinger, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 41, 580–637 (2013).
32. Ron Daniels, T. N. *ABC of Sepsis*. Book (2010).
33. Castellanos-Ortega, A. et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Critical care medicine* 38, (2010).
34. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 34, 1589–1596 (2006).
35. Levy, M. M. et al. The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 36, 222–231 (2010).
36. Pappas, P. G. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48, 503–535 (2009).
37. Barie, P. S., Hydo, L. J., Shou, J., Larone, D. H. & Eachempati, S. R. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 6, 41–54 (2005).
38. Leibovici, L. et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J. Intern. Med.* 244, 379–386 (1998).
39. Ali, M. Z. & Goetz, M. B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.* 24, 796–809 (1997).
40. Müller, M., Dela Peña, A. & Derendorf, H. Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Distribution in Tissue. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 1441–1453 (2004).
41. Oppert, M. Effect of Empirical Treatment With Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on Sepsis-Related Organ Dysfunction in Patients With Severe Sepsis Treatment for Sepsis-Related Organ Dysfunction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1 (2012). doi:10.1001/jama.2012.5833
42. Kumar, A., Safdar, N., Kethireddy, S. & Chateau, D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is

- contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit. Care Med.* 38, 1651–1664 (2010).
43. Kumar, A. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.* 38, 1773–1785 (2010).
 44. Micek, S. T. et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 1742–1748 (2010).
 45. Al-Hasan, M. N. et al. β -lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 1386–1394 (2009).
 46. Klastersky, J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin. Infect. Dis.* 39 Suppl 1, S32–S37 (2004).
 47. Rivers, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 345, (2001).
 48. Choi, P. T., Yip, G., Quinonez, L. G. & Cook, D. J. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit. Care Med.* 27, 200–210 (1999).
 49. Acute, T., Distress, R. & Network, S. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 342, 1301–8 (2000).
 50. Bouachour, G. et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med.* 21, 57–62 (1995).
 51. Journey, T. H., Cockrell, J. L., Lindberg, J. S., Lamiell, J. M. & Wade, C. E. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 92, 292–295 (1987).
 52. Morrell, M. R., Micek, S. T. & Kollef, M. H. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Infectious Disease Clinics of North America* 23, 485–501 (2009).
 53. Annane, D., Bellissant, E. & Cavaillon, J. M. Septic shock. *Lancet* 365, 63–78 (2005).
 54. Alberti, C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 28, 108–121 (2002).
 55. Boussekey, N. et al. Epidemiology, prognosis, and evolution of management of septic shock in a French intensive care unit: a five years survey. *Crit. Care Res. Pract.* 2010, 436427 (2010).

56. Alberti, C. et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 77–84 (2003).
57. Khwannimit, B. & Bhurayanontachai, R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol. Infect.* 137, 1333–1341 (2009).
58. Whang, K. T. et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3296–3301 (1998).
59. Gurnani, P. K. et al. Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin. Ther.* 32, 1285–1293 (2010).
60. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:R764-70
61. Rezende, E. et al. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 63, 457–464 (2008).
62. Annane, D, Aegerter, P., Jars-Guincestre, M. C. & Guidet, B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-R??a network. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 165–172 (2003).
63. Nobre, V., Sarasin, F. P. & Pugin, J. Prompt antibiotic administration and goal-directed hemodynamic support in patients with severe sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Crit. Care* 13, 586–591 (2007).
64. Brun-Buisson, C. et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Journal of the American Medical Association* 274, 968–974 (1995).
65. Garnacho-Montero, J. et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit. Care Med.* 31, 2742–2751 (2003).
66. Annane, D. et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283, 1038–1045 (2000).