



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA HİDROKORTİZON
GEREKSİNİMİNİN ANJİOTENSİN II VE ANJİOTENSİN II
RESEPTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ: PROSPEKTİF
GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr.Şeyma BAYKAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER

MALATYA

2020

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
2018/1549 Proje numarası ile desteklenmiştir.

Barışım'a



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Sepsis/Septik Şok Epidemiyolojisi	3
2.2 Tanımlar	4
2.3.Patofizyoloji:	5
2.4.Klinik Bulgular:	12
2.5. Tanı:	14
2.6 Prognoz.....	16
2.7. Tedavi.....	17
2.8. Minimal invazif sürekli kardiyak output monitörizasyonu	25
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. Çalışma Grubu	27
3.2. Verilerin Analizi	29
4. BULGULAR	31
4.1. Demografik Bulgular	31
4.2. Anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerine ilişkin veriler	33
4.3. Mortalite	38
4.4. Hemodinamik parametrelere ilişkin bulgular	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKÇA.....	51

TEŞEKKÜR

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2018-1549 proje numarası ile desteklenmiştir. Projemize verdikleri maddi destek için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

Beni bu zorlu ve bir o kadar faydalı süreçte pek çok insan destekledi;

Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre içinde desteğini esirgemeyen

Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a,

Bu süreç boyunca bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER'e,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve emeği geçen bölümümüzün değerli hocalarına ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca yabancısı olduğum şehirde, bana aile olan; Emine ÖZDEMİR, Nurşen SEYHUN, Neslihan ALTUNKAYA, Esra YILDIRIM MURAT ve Duygu DEMİRÖZ ASLAN'a,

Tezime katkıları için Oya ÖZDEŞ ve Burak AYHAN'a,

Tezime katkıları, dostluğu ve motivasyonu için Karolin OHANOĞLU'na,

Tezimin gelişmesinde çok önemli katkıları olan ve hayatın her alanında beni destekleyen, kendime inanmamı sağlayan, en iyi arkadaşım, öğretmenim, dayanağım, canım ablam; Nermin KIBRISLIOĞLU UYSAL'a

Beni bu günlere getiren ve hep güvenen, zorlu eğitim sürecinde oğluma da anne ve babalık yapan sevgili annem Meryem KIBRISLIOĞLU ve babam Şefik KIBRISLIOĞLU'na

Yükümü paylaşan, dostluğunu esirgemeyen ve oğlumuza anne eksikliği hissettirmeyen yol arkadaşım, sevgili eşim; Bekir BAYKAN'a

Asistanlığım sürecinde beni en çok destekleyen, en çok özleyen ve belki en çok fedakârlık yapan hayattaki şansım, gözbebeğim, biricik oğlum Barışım'a

Teşekkür ederim.

ÖZET

Septik şoklu hastalarda hidrokortizon gereksiniminin anjiyotensin II ve anjiyotensin II reseptörleri üzerine etkisi: Prospektif gözlemsel çalışma

Amaç: Anjiyotensin II, AT1 ve AT2 reseptörlerinin katekolamine yanıtı ve katekolamine dirençli septik şoktaki rolü, hidrokortizon gereksinimi olan katekolamine yanıtı (refrakter) septik şokta hidrokortizon tedavisinin yeri ve Anjiyotensin II, AT1 ve AT2 üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Sepsis 3 kriterlerine göre septik şok tanısı konulan 40 hasta dahil edildi. Ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için gereken noradrenalin infüzyon hızı 0.5 µg/kg/dk'nın altında olan septik şok hastaları kontrol grubu (n=20); 0.5 µg/kg/dk'nın üzerinde olan ve hidrokortizon tedavisi başlanan septik şok hastaları hidrokortizon grubu (n=20) olarak sınıflandırıldı. Hastalardan tanı anında, bundle veya hidrokortizon tedavisinden bir saat sonra ve 3. günde plazma anjiyotensin II, AT1, AT2 düzeylerini analiz için kan örnekleri alındı ve eş zamanlı minimal invaziv devamlı kardiyak output ölçüm yöntemi ile hemodinamik parametreler kaydedildi.

Bulgular: Hidrokortizon grubunda tüm dönemlerde anjiyotensin II ve AT1 düzeyinin kontrol grubundan iki kat fazla olduğu görüldü. Hidrokortizon grubunda hidrokortizon tedavisi sonrası anjiyotensin II ve AT1 düzeyi farklılaşmazken, AT2 düzeyinde anlamlı azalma gözlemlendi. Her iki grupta SVRI dışındaki minimal invaziv kardiyak output ölçümü değerleri benzer ve normal sınırlarda idi. SVRI değeri kontrol grubunda fizyolojik değerden anlamlı farklılık göstermedi, hidrokortizon grubunda ise hidrokortizon tedavisine kadarki dönemde fizyolojik değerin altında seyrederken, tedavi sonrası normal fizyolojik değere yaklaştı. 28 günlük mortalite hidrokortizon grubunda hastaların %70'inde, kontrol grubunda ise %35'inde görüldü.

Sonuç: Anjiyotensin II ve AT1'in katekolamine yanıtı (refrakter) septik şokta görülen vazoplejinin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği, hidrokortizonun bu hastalardaki hipotansiyonu tedavi edici etkisini AT2 düzeyini azaltarak gerçekleştirdiği, AT2'nin vazopleji kaynaklı hipotansiyonun tedavisinde terapötik bir hedef olarak araştırılması gerektiği ve minimal invaziv kardiyak output yöntemiyle ölçülen SVRI'nın vazopleji tanı ve takibinde yararlı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Septik şok, Anjiyotensin II, Anjiyotensin reseptör 1, Anjiyotensin reseptör 2, Hidrokortizon

ABSTRACT

The effect of hydrocortison requirement on angiotensin II and angiotensin receptors in patients suffering from septic shock: A prospective observational study

Aim: This study aims to evaluate the role of angiotensin II, AT1, and AT2 on catecholamine responsive and catecholamine resistant septic shock, and the effect of hydrocortisone treatment on catecholamine resistant septic shock and angiotensin II, AT1, and AT2.

Material and Method: This study was enrolled 40 patients diagnosed with septic shock according to Sepsis 3 criteria. The patients with septic shock who needed a noradrenaline infusion rate of up to 0.5µg/kg/min to maintain MAP>65 mmHg were classified as control group (n=20) and the ones who required a noradrenaline infusion rate above 0.5µg/kg were classified as hydrocortisone group (n=20). Blood samples were taken for analysis of plasma angiotensin II, AT1, AT2 levels at the time of diagnosis, one hour after and on the 3rd day of the bundle and the hydrocortisone treatment. Hemodynamic parameters simultaneously obtained by continuous minimal invasive cardiac output measurement method were recorded.

Results: It was observed that angiotensin II and AT1 levels in the hydrocortisone group were two times higher than the control group. In the hydrocortisone group after hydrocortisone treatment, angiotensin II and AT1 levels didn't differ, while AT2 level decreased significantly. Except for SVRI, all minimally invasive cardiac output measurement values were similar and within normal limits in both groups. SVRI value did not differ significantly from the physiological value in control group. In the hydrocortisone group while it was below the physiological value before the hydrocortisone treatment, it approached to the normal value after the hydrocortisone treatment. The 28-day mortality was seen in 70% of the patients in the hydrocortisone group and in 35% of the patients in the control group.

Conclusion: Angiotensin II can be used as a biomarker of vasoplegia observed in refractory septic shock unresponsive to catecholamine. In these patients; therapeutic effect of hydrocortisone on hypotension was performed by decreasing AT 2 level, AT2 should be investigated as a therapeutic target in the treatment of vasoplegia-induced hypotension and SVRI measured by minimally invasive cardiac output method suggests that it can be used as a useful parameter in the diagnosis and follow-up of vasoplegia.

Key Words: Septic shock, Angiotensin II, Angiotensin receptor type 1, Angiotensin receptor type 2, Hydrocortison

SİMGELER VE KISALTMALAR

AT1	: Anjiyotensin reseptör 1
AT2	: Anjiyotensin reseptör 2
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldesteron sistemi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
GKS	: Glaskow Koma Skoru
KAH	: Kalp atım hızı
OAB	: Ortalama arter basıncı
CPI	:Kardiyak güç indeksi (Cardiac power index)
CI	: Kardiyak indeks (Cardiac index)
SVRI	: Sistemik vasküler rezistans indeksi (Systemic vascular recistant index)
APACHE II skoru	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
SIRS	:Sistemik inflamatuvar yanıtı sendromu
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu
SCCM	: Yoğun Bakım Derneği
SOFA Skoru	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment Score)
CRP	: C-reaktif protein
SCCM	: Yoğun Bakım Derneği
Dk	: Dakika
µg/kg/dk	: Mikrogram/kilogram/dakika
mg/L	: Miligram/litre
µg/ml	: Mikrogram/mililitre
İV	: İntravenöz
PMN	:Polimorf nükleer lökositler
WBC	: Beyaz kan hücresi (White blood cell)
FiO2	: inspiratuvar oksijen fraksiyonu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. SOFA skoru	15
Tablo.2.2 qSOFA.....	16
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri.....	32
Tablo 4.2. Anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerinin betimsel istatistik verileri	33
Tablo 4.3. Hidrokortizon ve kontrol grupları arasında Mann-Whitney U testi sonuçları	34
Tablo 4.4. Anjiotensin II ve AT1 ve AT2 değerlerinin dönemlere ilişkin Friedman ANOVA sonuçları.....	34
Tablo 4.5. Hidrokortizon grubunda AT1 parametresine ilişkin ikili karşılaştırmalar	35
Tablo 4.6. Kontrol grubunda Anjiotensin II ve AT1 ve AT2 değerlerinin dönemlere ilişkin Friedman ANOVA sonuçları	35
Tablo 4.7. AT1/ AT2 oranlarının hidrokortizon ve kontrol grupları arasında Mann Whitney U testi sonuçları	35
Tablo 4.8. AT1/ AT2 oranlarının hidrokortizon ve kontrol gruplarında A, B ve C ölçümleri arasındaki değişimine ilişkin Friedman ANOVA sonuçları	36
Tablo 4.9. Prokalsitonin, CRP ve WBC değerlerine ilişkin betimsel istatistikler.....	37
Tablo 4.10. Prokalsitonin, CRP ve WBC parametrelerinin hidrokortizon ve kontrol grupları arasında Mann Whitney U testi sonuçları	37
Tablo 4.11. Prokalsitonin, CRP ve WBC parametrelerinin hidrokortizon ve kontrol gruplarında A ve C ölçümleri arasında karşılaştırılması	38
Tablo 4.12. 28 günlük mortalite değerleri.....	38
Tablo 4.13. Hidrokortizon yanıtınlığı ile 28 günlük mortalite çapraz tablosu.....	39
Tablo 4.14. OAB, CI, SVRI, SVI, CPI , DPmax KAH ölçümlerine ilişkin betimsel istatistikler.....	40
Tablo 4.15. NA infüzyon hızı (mg/sa).....	41
Tablo 4.16. Hidrokortizon ve kontrol grupları arasında NA infüzyon hızlarının karşılaştırılmasına ilişkin Man-Whitney U testi sonuçları	41
Tablo 4.17. NA infüzyon hızı A, B ve C ölçümlerine ilişkin Friedman'in ANOVA testi sonuçları.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikler oluşturan uygunsuz yanıtıdır (1). Septik şok, sepsisli olguda uygun sıvı resusitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon durumudur ve yoğun bakım ünitelerinde morbidite ve mortalitenin majör sebebidir (2). Sepsisin mortalite oranı %25-30 iken septik şokun en şiddetli evresinde mortalite oranı %40-70 arasındadır (3). Bu nedenle, en kötü sonuçlara sahip olabilecek septik hastaları belirlemek çok önemlidir. Çoklu organ disfonksiyonu ve yüksek hastalık risk skoru dahil olmak üzere bazı klinik endekslerin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4); ancak, bu endeksleri klinikte uygulaması zordur. Bu nedenle sepsis prognozu için öngörü sağlayacak laboratuvar parametreleri gereklidir.

Sepsisin patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve halen tam aydınlatılamamıştır. Son yıllarda, renin-anjiyotensin sistemi (RAAS) sepsis alanında artan ilgi görmüştür. Yapılan çalışmalar, RAAS'ın ciddi sepsisli hastalarda aktive olabileceğini göstermiştir (5), bu durum daha sonra iskemi reperfüzyon hasarına (6) veya metabolik enerji anormalliğine neden olabilir (7). RAAS hipotansiyon ve hipovolemiye karşı temel homeostatik mekanizmaları yönetir ve anjiyotensin II bu sistemin ana ürünüdür (8). Çok sayıda deneysel çalışma, anjiyotensin II'nin enflamatuvar süreçlerin sayısız anahtar ögesine aracılık ettiğini göstermiştir (9). Anjiyotensin II'nin vazokonstriktör ve sistemik etkileri farklı reseptör tipleri ile etkileşiminin bir dizi hücre sinyal yolağını aktive etmesi sonucu oluşur (10). Anjiyotensin II, proenflamatuvar faktörler ve kemokinlerin sentezini teşvik edebilir, enflamatuvar reaksiyonu şiddetlendirebilir ve reaktif oksijen üretimini artırabilir (9). Anjiyotensin II fizyolojik etkilerini spesifik G proteini bağlı reseptörlere bağlanarak gerçekleştirir. Şimdiye kadar anjiyotensin II reseptör 1,2,4 (AT1, AT2, AT4) ve Mas olmak üzere dört anjiyotensin reseptörü tanımlanmıştır (11). Anjiyotensin II'nin ana fizyolojik aktivitelerine AT1 reseptörleri aracılık eder. AT 1 reseptörleri aracılı bu etkiler; arteriyel kan basıncının, adrenal zona glomerulosa tarafından aldosteron salınımının, proksimal tübüler hücrelerde sodyum ve su reabsorpsiyonunun ve vazopressin sekresyonunun kontrolüdür. Yetişkinlerde AT-2 reseptörlerinin işlevi tam olarak belirlenememiştir ve bazı yazarlar, stimülasyonlarının kan basıncı regülasyonu, inflamasyon ve hücre büyümesi üzerindeki AT-1 etkilerine karşı koyabileceğini öne sürmektedir (11). AT-2 reseptörlerine anjiyotensin II bağlanmasının vazodilatasyon ve sistemik vasküler direnç azalması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (12).

Surviving sepsis rehberiyle düşük doz glukokortikoidler refrakter septik şok tedavisinde kılavuzlara girmiştir (3). Refrakter şoku olan seçilmiş hastalarda, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör uygulamasını takiben bir saatten fazla ortalama arter basıncı 65 mmHg'nın altında ise glukokortikoid tedavisi önerilir. Çoğu yayında, glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkilerini arttırdığı bildirilmiştir (13).

Bu çalışmanın amacı hidrokortizon tedavisi gereken (katekolamine dirençli) ve gerekmeyen (katekolamin yanıtı) septik şok hastalarında plazma anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerini karşılaştırmak, aynı zamanda vazopressör direnci olan hastalarda hidrokortizon tedavisinin anjiotensin II ve AT1, AT2 reseptör düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis/Septik Şok Epidemiyolojisi

Sepsis Yunanca'da "çürüme" anlamında olan bir kelime olup, yaklaşık 2700 yıldır benzer anlamlarda kullanılmıştır (1). İnsidansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine, ırk ve hasta yaşına bağlı değişmekle birlikte dünyada her yıl yaklaşık 31.500.000 sepsis vakası olduğu ve bu sayının her geçen gün arttığı bilinmektedir. ABD'de her 100.000 nüfus başına 82.7'den 240.4'e yükseldiği, İngiltere'de 100.000 kişi başına 51 vaka olduğu belirtilmiştir. Yetişkin yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışlar değerlendirildiğinde ise, yatışlarının % 27.1'inde ilk 24 saatte ciddi sepsis olduğu gösterilmiştir (2). ABD'nin 2011 verilerine göre yılda 5.5-8 milyon ölüme neden olduğu bildirilen sepsis ve septik şokun mortalitesi yaklaşık %30-50'dir. Major halk sağlığı problemi olarak kabul edilen ve global farkındalık oluşturulmaya çalışılan sepsis ve septik şokun yıllık maliyetinin 20 milyar dolardan fazla olduğu bildirilmiştir.

Sepsis ile ilişkili enfeksiyöz mikro organizmaların doğası değişmektedir; nitekim geçmişte gram-negatif bakteriler hastane enfeksiyonlarının major nedeniyken, günümüzde gram pozitif bakteriler (% 30-50), çoklu ilaç direnci olan bakteri veya mantarlar (% 25) daha yaygındır (3). Akciğer, abdomen, genitoüriner sistem ve kan dolaşımı kaynaklı enfeksiyonlar, sepsis vakalarının %80'inden fazlasını oluşturur (5, 9). Pnömoni, bakteriyemi ve çok bölgeli enfeksiyonların oranı giderek artarken, abdominal enfeksiyonların oranı değişmemiş ve genitoüriner enfeksiyonların oranı azalmıştır (4).

Septik şok, altta yatan dolaşımsal ve hücrel metabolizma anormalliklerinin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanır (6). Septik şok en sık yaşamın altıncı dekadında görülür (4). Kanseri, immün yetmezlik, kronik organ yetmezliği, iatrojenik faktörler, genetik, erkek cinsiyet, beyaz olmayan etnik köken ve immüniteyi regüle eden genlerde polimorfizm septik şoka yatkınlık yaratabilecek durumlardır (7).

Sepsis dışı hastalara kıyasla septik şok; daha uzun yoğun bakım ve hastanede kalış süresi, daha fazla son organ disfonksiyonu, daha sık sağ kalp kateterizasyonu, mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi, vazopresör ihtiyacı ve hemşire iş yükü dahil kaynakların tüketilmesine neden olur (4). Organ disfonksiyonun artması ile ilişkili olarak mortalitesi %70 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır (8).

Sepsis ve septik şok tüm dünyada ülkelere yüksek maliyetleri olan hastalıklardır. Sepsisli bir hastada maliyetin yaklaşık 25.000-30.000 Euro civarında olduğu; bu değer

infantlarda, yaşlılarda ve organ disfonksiyonu olan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7).

2.2 Tanımlar

Enfeksiyon: bulaşıcı patolojiye yol açan organizmalar tarafından steril dokunun istilası olarak tanımlanır.

Bakteriyemi: kanda yaşayabilir bakterilerin varlığıdır.

Enfeksiyon veya bakteriyemi olan tüm hastalar sepsis gelişme riski altındadır ve sepsis sürecinde erken aşamaları temsil ederler:

Erken sepsis: Enfeksiyon ve bakteriyemi, sepsise ilerleyebilen erken enfeksiyon formları olabilir ancak erken sepsisin resmi bir tanımı yoktur. Bu tanım eksikliğine rağmen, sepsis şüphesi altındakileri izlemek, hastalığın önlenmesi için kritiktir öneme sahiptir (9).

Sepsis: 1991 ve 2001’de sepsis enfeksiyona karşı konakçının sistemik inflamatuvar yanıtı sendromu (SIRS) olarak tanımlanırken, tablonun organ disfonksiyonu ile komplike olması ise ciddi sepsis olarak tanımlanmıştır. Global Sepsis Birliği tarafından 2010 yılında, enfeksiyona karşı vücudun kendi doku ve organlarını hasarlamasından doğan, yaşamı tehdit eden bir durum olarak tanımlanmıştır. Ancak 2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) ve Yoğun Bakım Derneği (SCCM) tarafından sepsis ve septik şok için üçüncü uluslararası konsensus tanımları Sepsis-3 adlı toplantıda yeniden gözden geçirilmiştir. Zayıf özgülük ve duyarlılığı nedeniyle; SIRS, daha önceki sepsis ve ciddi sepsis tanımları yerine, enfeksiyona karşı düzensiz konakçı yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak yeni sepsis tanımı getirilmiştir (6). Böylece eski sınıflamaya göre ciddi sepsis olarak tanımlanan hastalara güncel tanımlamaya göre sepsis olarak tanımlanmıştır. Ciddi sepsis tanımı da kullanımdan kaldırılmıştır.

Günümüzde sepsis; enfeksiyon şüphesi olan hastalarda SOFA skorunda en az 2 puanlık bir artışla tespit edilir (4, 10). Bilinen hastalığı olmayanlarda ise SOFA skorunun, sıfırın üstünde anlamlı kabul edilmesi gerekmektedir (6).

Sepsis, yoğun bakım ünitesine kabullerin %10’u ve hastane içi mortalite oranının %10-20’siyle ilişkili olan oldukça yaygın bir durumdur (11, 12).

Septik şok: Geçmişte sepsisin indüklediği ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon olarak tanımlanan septik şok; sepsis-3’e göre belirgin dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormallikler ile ilişkili sepsis alt grubu olarak yeniden tanımlanmıştır. Septik şoku tek başına kardiyovasküler disfonksiyondan ayırt etmek ve hücresel anormalliklerin önemini anlamak için daha geniş bir bakış açısı gerekli (6).

Sepsisteki hastada yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncını (OAB) 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopresöre gereksinim olması ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L'ün üzerinde olması septik şok olarak değerlendirilmektedir (6). Bu hastaların tahmini mortalitesi % 40'tır (13). Septik şok, altta yatan dolaşımsal ve hücrel metabolizma anormalliklerinin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanır.

2.3.Patofizyoloji:

Enfeksiyona normal konak yanıtı, hasarlı dokunun onarımını başlatırken, bakteri invazyonunu lokalize ve kontrol eden karmaşık bir süreçtir. Dolaşımdaki ve dokudaki fagositik hücrelerin aktivasyonunun ardından proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerin salınmasını içerir. Enfeksiyona inflamatuvar yanıt jeneralize olduğunda yani hasar enfeksiyon bölgesi dışında normal dokuları içerdiğinde sepsis ortaya çıkar.

Enfeksiyona normal yanıt: Enfeksiyona konakçı yanıtı, doğal immünite hücreleri mikrobiyal bileşenleri tanıdığı ve bunlara bağlandığında başlatılır. Bu birkaç yolla gerçekleşebilir:

- Konakçı bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki patern tanıma reseptörleri (PRR'ler), mikroorganizmaların patojene bağlı moleküler paternlerini (PAMP'ler) tanıyabilir ve bunlara bağlanabilir (14).
- PRR'ler ayrıca, enflamatuvar yanıt sırasında salınan alarminler veya tehlike ilişkili moleküler paternler (danger associated molecular patterns, DAMP) denen endojen tehlike sinyallerini de tanıyabilir. DAMP'ler, hücre dışı ortamda bırakıldığında yeni işlevler kazanan nükleer, sitoplazmik veya mitokondriyal yapılardır. DAMP örnekleri, yüksek mobilite grubu 1 proteini (high-mobility group box 1 HMGB1), S-100 proteinler, ısı şok proteinleri ve mitokondriyal DNA ve ATP gibi metabolik molekülleri içerir (15).
- Konakçı bağışıklık hücreleri üzerinde eksprese edilen miyeloid hücre (TREM-1) ve miyeloid DAP12 ile ilişkili lektin (MDL-1) reseptörleri mikrobiyal bileşenleri tanıyabilir ve bunlara bağlanabilir (16).

Ek olarak, enfeksiyon esnasında konak yanıtını etkileyebilecek diğer hücre ürünleri salınabilir.

- Dolaşımdaki ve vasküler hücrelerdeki mikropartiküller sepsise bağlı intravasküler enflamasyonun zararlı etkilerini artırır (17).
- Nötrofil hücre dışı tuzakları (NET) oluşumu, mikroorganizmaları öldürmek için önemli bir stratejiyi temsil ederken, nükleer kromatinin (DNA, histonlar) ve

bakterisidal proteinlerden NET salınımı, enflamatuar konak yanıtını, endotel hasarını ve trombozu teşvik edebilir (18).

İmmünitenin hücre yüzey reseptörlerinin mikrobiyal bileşenlere bağlanmasının birçok etkisi vardır:

- TLR'lerin uyarılması, sitozolik nükleer faktör- κ B'nin (NF- κ B) aktivasyonu yoluyla bir sinyal kaskatı ortaya çıkarır. Aktive NF- κ B sitoplazmadan çekirdeğe hareket eder, transkripsiyon bölgelerine bağlanarak; proinflamatuar sitokinler (tümör nekroz faktör alfa [TNF- α], interlökin-1 [IL-1]), kemokinler (intraseküler adezyon molekülü-1 [ICAM-1], vasküler hücre adezyon molekülü-1 [VCAM-1]) ve nitrik oksit gibi konak enflamatuar yanıtında yer alan geniş bir gen grubunun aktivasyonunu indükler (19).
- Polimorf nükleer lökositler (PMN) aktive olur ve vasküler endotelyumda marjinasyon ve adezyona neden olan moleküller salgılar. Bu salınım, lökositleri çekmek için adezyon molekülleri üreten endotel tarafından kolaylaştırılır. PMN'ler daha sonra hasar bölgesine göç etmek için bir dizi adımdan geçer (yuvarlanma, yapışma, diapedez ve kemotaksis) (19). Enfeksiyon bölgesinde PMN'ler tarafından mediyatorlerin salınması, lokal inflamasyonun temel belirtilerinden:

- lokal vazodilatasyon ve hiperemi nedeniyle; ısı artışı ve eritem,
- artan mikrovasküler geçirgenlik nedeniyle; protein açısından zengin ödem sorumludur.

Bu süreç büyük ölçüde, bakterilerin dokuya invazyonuyla aktive olan makrofajlardan salgılanan proenflamatuar ve antienflamatuar mediatörlerce düzenlenir (20, 21).

- Proinflamatuar mediyatörler: En önemli proenflamatuar sitokinler, dikkate değer bir dizi biyolojik etkiyi paylaşan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL-1'dir. TNF- α 'nın salınımı otokrindir, bunun dışındakiler (örn. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, trombosit aktive edici faktör(PAF), interferon ve eikosanoidler) diğer mediyatörlerin (yani parakrin sekresyon) salınımını artırır. Proenflamatuar çevre PMNL ve makrofajın artışına yol açar (21).
- Anti inflammatuar mediyatörler: TNF- α ve IL-1 yapımını engelleyen sitokinler, antienflamatuar sitokinler olarak kabul edilir. Bu antienflamatuar mediatörler, mononükleer hücreler ve monosit bağımlı T helper hücrelerden sitokin sentezini engelleyerek immüniteyi baskılar (21).

Proenflamatuar ve antienflamatuar mediyatörlerin dengesi; adezyon, kemotaksis ve hasarlı doku fagositozu dahil olmak üzere enflamatuar süreçleri düzenler. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve başlangıçta enfeksiyonun üstesinden gelirse, homeostaz sağlanır ve doku iyileşmesi ile sonuçlanır (22).

Sepsis gelişimi: Bir enfeksiyona yanıt olarak proenflamatuar mediyatörlerin salınması, lokal ortamın sınırlarını aştığında ve daha jeneralize bir yanıtı neden olduğunda sepsis ortaya çıkar. Sepsis malign intravasküler inflamasyon olarak kavramsallaştırılabilir (23):

- Maligndir; çünkü kontrol edilemeyen, düzensiz ve kendini besleyen bir döngüdür.
- İntravaskülerdir; çünkü kan genellikle interstisyel boşlukta hücre-hücre etkileşimleri ile sınırlı olan mediyatörleri yayar.
- Enflamatuardır; çünkü septik yanıtın tüm karakteristikleri normal inflamatuvar yanıtın abartılı şeklidir.

Lokal immun yanıtın neden bazen bu ortamın ötesine yayıldığı ve sepsise yol açtığı net değildir. Patofizyolojisi multifaktoriyeldir; mikroorganizmaların toksik ürünlerinin doğrudan etkileri, büyük miktarlarda proenflamatuar mediatrün salınması ve kompleman aktivasyonu temel mekanizmalardır. Ayrıca, bazı bireyler genetik olarak sepsis gelişimine yatkın olabilir.

Bakteriyel hücre duvarı bileşenleri (endotoksin, peptidoglikan, muramil dipeptit ve lipoteikoik asit) ve bakteri ürünleri (stafilokokal enterotoksin B, toksik şok sendromu toksin-1, pseudomonas ekzotoksin A ve M, hemolitik grup A streptokok M proteini) lokal bir enfeksiyonun sepsise progresyonuna katkıda bulunur (24). Endotoksinlerin insanlara infüze edildiği çalışmalarda, kompleman aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktive olması ile mikrovasküler tromboz ve bradikinin gibi vazoaktif ürünlerin salındığı gösterilmiştir (25, 26).

Proenflamatuar mediatörlerin aşırı salınımı: Sepsisli hastalarda salınan büyük miktarlarda proinflamatuar sitokinlerin kan dolaşımına katılması lokal bir enfeksiyonun sepsise ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu sitokinler, plazma seviyeleri erken pik yapan ve nihayetinde saptanamayan seviyelere düşen TNF- α ve IL-1'dir. Bu sitokinler ateş, hipotansiyon, lökositoz, koagülasyon ve fibrinolizin aynı anda aktivasyonuna neden olabilir.

Kompleman aktivasyonu: Kompleman sistemi, organizmadan patojenleri temizlemeye yardımcı olan bir protein kaskadıdır (27, 28).

Genetik yatkınlık: Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genetik varyasyonun en yaygın şeklidir. SNP'ler, bir popülasyonda %1'den fazla frekansı olan ve genom boyunca yayılan tek bir bazın kararlı ikameleridir. En kötü ihtimalle %2-3 genin işlevini ya da ifadesini değiştirebilir. İnsan genomundaki toplam SNP sayısının 10 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir. SNP'ler genetik belirteç olarak kullanılır (29). Bazı SNP'ler enfeksiyona karşı artan duyarlılık ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir.

Sepsiste renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS): Sepsis sırasında RAAS aktivasyonu, deneysel ve klinik çalışmalarda gözlemlenen iyi tanımlanmış bir bilgidir (30–32). Septik şokta dolaşımdaki çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı, karmaşık bir nörohumoral yanıtı tetikler (33). Septik şokta etkili dolaşım hacmi ve arteriyel kan basıncı restorasyonunda dört ana mekanizma yer alır (34). Bu mekanizmalar

- sempatik sinir sistemi aktivasyonu,
- posterior hipofiz bezinden arjinin vazopresinin salınması,
- kalbin atriyumundan atriyal ve serebral natriüretik peptit sekresyonunun inhibisyonu
- jukstaglomerüler hücrelerden renin sekresyonunun artmış plazma anjiyotensin II seviyeleri ve adrenal korteksten artmış aldosteron salgısı ile sonuçlanmasıdır (34).

Sepsis sırasında plazma renin, anjiyotensin I ve anjiyotensin II'nin aktivitesi artar (32). Yüksek anjiyotensin II plazma seviyelerine rağmen, anjiyotensin II'nin azalmış vazopressör etkisi ile ilişkili belirgin hipotansiyon bildirilmiştir (30). Ayrıca, RAAS aktivasyonu böbrek (35), akciğer (36, 37) hasarı ve organ disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olan oksidatif stres ve endotelial disfonksiyona (38) katkıda bulunur.

AT1, AT2, AT4 ve Mas olmak üzere temel olarak dört anjiyotensin reseptörü tanımlanmıştır (39). Anjiyotensin II'nin ana fizyolojik aktivitelerine AT-1 reseptörleri aracılık eder. AT1 reseptörleri aracılığıyla bu etkiler, arteriyel kan basıncının, adrenal zona glomerulosa tarafından aldosteron salınımının, proksimal tübüler hücrelerde sodyum ve su reabsorpsiyonunun ve vazopressin sekresyonunun kontrolüdür (40). Kronik olarak stimüle edildiğinde, AT1 reseptörlerinin kardiyak hipertrofiye aracılık ettiği ve kardiyak remodellinge neden olduğu gösterilmiştir (41). Yetişkinlerde AT2 reseptörlerinin işlevi tam olarak belirlenmemiştir ve bazı yazarlar, stimülasyonlarının kan basıncı regülasyonu, inflamasyon ve hücre büyümesi üzerindeki AT1 etkilerine karşı koyabileceğini öne sürmektedir (39). AT2 reseptörlerine anjiyotensin II bağlanması vazodilatasyon ve sistemik vasküler direncin azalması ile sonuçlanır (42).

Çok sayıda deneysel çalışma, anjiyotensin II'nin enflamatuvar süreçlerin sayısız anahtar ögesine aracılık ettiğini göstermiştir (43). Anjiyotensin II AT1 reseptörlerine bağlanarak, proenflamatuvar aracılardan ekspresyonunu artırır, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) indükleyerek vasküler geçirgenliği artırır ve endotelial adezyon moleküllerinin (P-selektin ve E-selektin), ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu uyarır (43). Anjiyotensin II ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır, hücre büyümesini, apoptozu, anjiyogenezi, endotel disfonksiyonunu, hücre göçünü ve farklılaşmasını, lökosit yuvarlanmasını, adezyonunu ve göçünü, ekstrasellüler matriksin remodelingini destekler. Son olarak, organ ve mitokondriyal hasara yol açan çoklu hücre içi sinyal yollarında rol oynar (44).

Sepsisin sistemik etkileri: İmmün yanıt jeneralize olduğunda yaygın hücrel hasar oluşabilir ve bu durum organ işlev bozukluğunun habercisidir. Hücrel hasarın kesin mekanizması anlaşılamamıştır, otopsi çalışmalarında yaygın endotel ve parankimal hasarı gösterilmiştir.

Hücrel hasarda öne sürülen mekanizmalar, doku iskemisi, sitopatik hasar ve apoptozis hızının değişmesidir.

- Doku iskemisi: Sepsiste tipik olarak; doku oksijen gereksiniminin oksijen sunumuna uyumu olan metabolik otoregülasyon bozulur. Ek olarak, sepsiste sıklıkla mikrovasküler dolaşımda ve endotelde hasar gelişir. Bu hasar dokuda oksijen değişimi için mevcut yüzey alanını azaltır, oksijenasyonu bozar, iskemiyeye ve hücrel hasara neden olur (45). Sepsiste iskemiyeye katkıda bulunan bir başka faktör, eritrositlerin sistemik mikrosirkülasyonda elastikiyetini kaybetmesi ve (46) mikrosirkülasyondaki aşırı heterojenite durumudur (47).
- Sitopatik hasar: Sepsiste proinflamatuvar mediatör ve diğer enflamasyon mediatörleri enzim komplekslerinin doğrudan inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal DNA yıkımı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir (48).
- Apoptozis: Apoptozis, hücrenin ölümüne yol açan sıralı organize fizyolojik ve morfolojik değişikliğidir. Bu olay işlevsiz hücrelerin normal olarak ortadan kaldırıldığı ve bir enfeksiyon iyileşirken enflamasyonun sona erdirildiği temel mekanizmadır. Sepsis sırasında proinflamatuvar sitokinler, makrofajlarda ve nötrofillerdeki apoptozisi geciktirebilir, böylece enflamatuvar yanıtı artırır ve çoklu organ yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunur. Sepsis ayrıca immün yanıtı geliştiren lenfosit ve dendritik hücrelerin apoptozunu indükler. Hem hayvan

hem de insan sepsisinde otopsilerde lenfositlerin apoptozu gözlenmiştir. Lenfosit apoptozunun derecesi sepsisin şiddeti ve immünosupresyon düzeyi ile ilişkilidir. Apoptozis ayrıca parankimal, endotelial ve epitel hücrelerinde de gözlenmiştir (49, 50).

- İmmünsüpresyon: Klinik gözlemler ve hayvan çalışmaları, sepsiste aşırı inflamasyon sonrasında immün supresyonun takip edilebileceğini düşündürmektedir (51, 52, 22).

Sepsisin organa spesifik etkileri: Yukarıda tarif edilen hücresel hasar, proenflamatuar ve antienflamatuar mediyatörlerin salınmasıyla, genellikle organ işlev bozukluğuna ilerler. Hiç bir organ sistemi sepsisin sonuçlarından korunmaz; bu bölümde listelenenler en sık etkilenen organ sistemleridir. Çoklu organ disfonksiyonu yaygındır.

- Dolaşım sistemi: Yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, sepsiste dolaşım fonksiyon bozukluğunun en şiddetli ibaresidir. Muhtemelen, uygun vazodilatasyona yol açarak metabolik otheregülasyonu iyileştirmek amacıyla salınan vazodilatörlerin (prostasiklin ve nitrik oksit) istenmeyen bir sonucudur. NO sentaz; vasküler endotelium ve düz kasın endotoksinle inkübe edilmesiyle indüklendiği için, NO'nun septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır (53).

Sepsis sırasında vazodilatasyonun devam etmesine katkıda bulunabilecek bir başka faktör, kompansatuar antidiüretik hormon (vazopressin) salınımının bozukluğudur. Bu hipotez, benzer sistemik kan basınçlarına sahip gruplar olmasına rağmen, septik şok hastalarında plazma vazopressin düzeylerinin kardiyojenik şok hastalarına (3.1'e karşı 22.7 pg / mL) göre daha düşük olduğunu tespit eden bir çalışma ile desteklenmektedir (54). Vazopressinin hemodinamiği geliştirdiği ve diğer vazopressörlerin azaltılmasını sağladığını gösteren çok sayıda küçük çalışma tarafından da desteklenmektedir (55-57).

Sepsis sırasında hipotansiyonda tek mekanizma vazodilatasyon değildir. Hipotansiyon ayrıca intravasküler sıvının yeniden dağılımından da kaynaklanabilir. Kapiller basınç artışına yol açan, artmış endotel geçirgenliğinin ve de azalmış arteriyel vasküler tonusun bir sonucudur. Sepsisin dolaşım üzerindeki bu yaygın etkilerine ek olarak, lokalize etkileri de vardır:

- Sistemik dolaşımda, miyokardiyal depresan maddelerin salınmasına bağlı olarak azalmış sistolik ve diyastolik ventriküler performans sepsisin erken bir tezahürüdür (58, 59).

- Bölgesel dolaşımda, vasküler hiposensitive, sistemik kan akışının organ sistemleri arasında uygun bir şekilde dağıtılamamasına yol açar (59).
- Mikrosirkülasyon sepsiste en önemli hedeftir. Sepsis, fonksiyonel kapillerlerin sayısındaki azalma ile ilişkilidir ve bu durum oksijenin dokuya tam alınamamasına neden olur (61, 62).
- Endotel düzeyinde sepsis, hücrelerde fenotipik değişikliklere neden olur. Bu, endotel hücreleriyle bakteri duvarının bileşenleri arasındaki doğrudan ve dolaylı etkileşimler yoluyla gerçekleşir. Bu değişiklikler, koagülasyon anormallikleri, lökosit azalması, eritrosit elastikiyetinin bozukluğu, adezyon moleküllerinin up-regülasyonu, trombositlerin, lökositlerin adezyonu ve glikokaliks yapısının bozulması ile ilişkili endotelial disfonksiyona neden olabilir (62). Bu diffüz endotel disfonksiyonu protein açısından zengin, yaygın doku ödemeine yol açar.
- Akciğer: Sepsis sırasında pulmoner vasküler endotel hasarı kapiller kan akımını bozar ve mikrovasküler geçirgenliği artırır, böylece interstisyel ve alveoler pulmoner ödem gelişir (64, 65). Akciğerin mikrosirkülasyonundaki nötrofil sıkışması, alveolokapiller membran hasarını başlatır veya artırır. Sonuç ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu oluşturan ve hipoksemiye yol açan pulmoner ödemdir. Bu tür akciğer hasarı sepsis sırasında belirgindir ve akciğerin geniş mikrovasküler yüzey alanını yansıtır. Akut solunum sıkıntısı sendromu bu etkilerin bir tezahürüdür.
- Gastrointestinal yol: Sepsise özgü dolaşım anormallikleri, bağırsağın normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak bakterilerin ve endotoksinlerin sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilir ve septik cevabı uzatabilir (66, 67).
- Karaciğer: Karaciğer; bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerini temizlemede retiküloendotelial sistemin ilk savunma hattı olarak görev yapar. Karaciğer disfonksiyonu, lokal sitokin yanıtını önleyen ve potansiyel olarak zararlı olan enterik türevli endotoksin ve bakteri ürünlerinin sistemik dolaşıma doğrudan yayılmasına izin verir (61, 62).
- Böbrek: Sepsise sıklıkla akut böbrek yetmezliği (ABY) eşlik eder. Sepsis ve endotokseminin akut böbrek yetmezliğine yol açtığı mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Öne sürülen bir mekanizma; hipoperfüzyon veya hipoksemiye bağlı akut tübül nekrozudur. Bununla birlikte, sistemik hipotansiyon, direkt renal

vazokonstriksiyon ve sitokin salınımı da böbrek hasarına katkıda bulunabilir (64, 65).

- Sinir sistemi: Septik hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonları sıktır ve genellikle diğer organ yetmezliklerinden önce ortaya çıkar. En sık görülen MSS komplikasyonu değişmiş mental durumdur (ensefalopati). MSS disfonksiyonu, enflamatuvar mediyatörlere bağlı olarak metabolizmadaki ve hücre sinyalindeki değişikliklere bağlanmıştır. Kan beyin bariyerinin bozukluğu lökosit infiltrasyonunun artmasına neden olarak toksik araçlara maruz kalınmasına ve sitokinlerin bariyer boyunca aktif taşınmasına katkıda bulunur (67).

2.4.Klinik Bulgular:

Klinisyenin enfeksiyon varlığını tanımlamasına veya tanımlanan bir organizmayı sepsisle ilişkilendirmesine yardımcı olacak açık bir kılavuz yoktur.

Tanıda; enfeksiyonun belirti ve semptomlarından kaynaklanan klinik şüphenin yanı sıra radyolojik, mikrobiyolojik veriler ve tedaviye yanıtı da değerlendirilmelidir. Şüpheli veya kanıtlanmış sepsisi olan hastalar genellikle hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz ile başvururlar. Hastalık ilerledikçe, şok belirtileri ve organ disfonksiyonu gelişir (69, 70). Ancak bu bulgular sepsise spesifik değildir ve diğer birçok durum benzer şekilde ortaya çıkabilir. Şokun klinik özellikleri aşağıda ayrıntılı ele alınmıştır.

Belirti ve bulgular:

- Enfeksiyöz bir kaynağa özgü belirti ve bulgular
- Hipotansiyon (örn. Sistolik kan basıncı [SBP] <90 mmHg, ortalama arter basıncı [OAB] <70 mmHg, SBP azalması > 40 mmHg veya yaş için normalin altında iki standart sapmadan daha az olması (9)).
- Sıcaklık > 38.3 °C veya <36°C.
- Kalp atış hızı > 90 atım / dk veya yaş için normal değerinin üzerinde iki standart sapmadan fazla olması.
- Taşipne, solunum hızı > 20 nefes / dakika
- Son organ perfüzyonu belirtileri
 - Sepsisin erken döneminde sıcak nemli cilt görülürken sepsis şoka ilerledikçe, kan akışının santral organlara yeniden yönlendirilmesiyle cilt soğuyabilir. Azalan kapiller dolum, siyanoz veya beneklenme şokun ibaresidir.
 - Hipoperfüzyonun ek belirtileri arasında mental durum değişikliği, huzursuzluk ve oligüri/anüri bulunur.

- İleus veya bağırsak seslerinin yokluğu hipoperfüzyonun son aşamasının habercisidir.

Bu bulgular, önceden var olan hastalıklar veya ilaç kullanımı nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Örneğin, yaşlı, diyabetik hastalar ve beta-bloker alan hastalar kan basıncı düştükçe uygun bir taşikardi yanıtı göstermeyebilir. Buna karşılık, genç hastalarda sıklıkla şiddetli taşikardi gelişir ve akut dekompanseasyon gerçekleşene kadar hipotansiyon görülmez. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda, sağlıklı hastalardan daha yüksek bir ortalama kan basıncında kritik hipoperfüzyon geliştirebilir (9).

Labaratuar bulguları: Benzer şekilde, laboratuvar bulguları da spesifik değildir ve sepsisin altta yatan nedeni, sepsis nedenli doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

- Lökositoz ($> 12.000 \mu\text{l/ml}$) veya lökopeni ($<4000 \mu\text{l/ml}$)
- %10'dan fazla olgunlaşmamış form içeren normal lökosit sayımı
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glikozu $>140 \text{ mg/dL}$ veya $7,7 \text{ mmol/L}$)
- Plazma C-reaktif proteinin normal değerden iki standart sapmadan fazla yükselme
- Arteriyel hipoksemi (arteriyel oksijen basıncı $[\text{PaO}_2]$ / inspiratuar oksijen fraksiyonu $[\text{FiO}_2]$ <300).
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen en az iki saat boyunca idrar çıkışı $<0.5 \text{ mL / kg / saat}$).
- Kreatinin artışı ($>0.5 \text{ mg/dL}$ veya $44.2 \mu\text{m/L}$) Koagülasyon bozukluğu (uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) >60 saniye).
- Trombositopeni ($<100.000 \mu\text{l/ml}$).
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)
- Sepsiste adrenal yetmezlik (örn. Hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hasta sendromu da görülebilir
- Hiperlaktatemi: Hipotansiyon olmasa dahi, serum laktat yüksekliği ($> 2 \text{ mmol/L}$) organ hipoperfüzyonunun bir göstergesidir ve ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir, çünkü yüksek laktat kötü prognoz ile ilişkilidir (70-73). Sepsis şiddetini karakterize etmeye yardımcı olan ek laboratuvar çalışmaları arasında platelet düşüklüğü ve INR, kreatinin ve bilirubin yüksekliği bulunmaktadır. Arteriyel ve venöz laktat birbirleriyle ilişkili olmasına rağmen, arteriyel laktat ölçümleri daha güvenilirdir (71).

- Prokalsitoninin normal değerden iki standart sapmanın üzerinde artması: Yüksek serum prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsis ile ilişkilidir (75-77).
- Pro-adrenomedullin (MR-proADM), kritik hastalarda organ yetmezliğinin ortaya çıkmasını ve kötüleşmesini tahmin etmek için kullanılmıştır. Yine tartışmalı olmakla birlikte, MR-proADM seviyelerinin izlenmesi bakteriyel enfeksiyonun tanısını arttırmak ve prognoz ve antibiyotik tedavisi etkinliğine katkıda bulunabilir (74).

Görüntüleme: Belirli bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olanlar dışında sepsisin tanımlanmasına özgü radyolojik işaretler yoktur (9).

Mikrobiyoloji: Sepsis tanımına uyan bir hastada kültürde mikroorganizma tanımlanması sepsis tanısını büyük ölçüde destekler, ancak zorunlu değildir. Sepsis için tanı kriterlerine dahil edilmemesinin nedeni, sepsisle başvuran hastaların %50'sinde sorumlu bir mikroorganizmanın tanımlanamaması veya ampirik antibiyotiklerle tedavi konusunda karar vermek için gerekli pozitif bir kültür olmamasıdır (69, 79).

2.5. Tanı:

Yukarıdaki tanımların sınırlamaları organ fonksiyon bozukluğunun nedeninin altta yatan enfeksiyon olup olmadığını kesin olarak belirleyememeleridir. Bu nedenle, sepsis ve septik şok tanısı için klinik, laboratuvar, radyolojik, fizyolojik ve mikrobiyolojik bir veri kümesi gereklidir. Günümüzde sepsis; enfeksiyon şüphesi olan hastalarda SOFA skorunda en az 2 puanlık bir artışla tespit edilir (4,10).

Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA): SOFA skoru ilk olarak sepsisli kritik hastalarda organ disfonksiyonunun şiddetini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Orijinal SOFA dökümanı 16 ülkede 40 YBÜ'ne kabul edilen 1449 hastadan oluşan bir kohorttan türetilmiştir (13)

SOFA, hastalık şiddetini skorlamak için ana organ fonksiyonunun basit ölçümlerini kullanır, skorlar YBÜ'ne kabul edildikten 24 saat sonra ve daha sonra her 48 saatte bir hesaplanır. Orta ve yüksek skorlar mortalitenin önemli bir öngörüsüdür. Ayrıca, SOFA skorunda % 30'luk artış, mortalitede % 50'lik bir artışı öngörür (76).

SOFA skoru aşağıdaki organ fonksiyon ölçümlerine dayanmaktadır

- Solunum sistemi - (PaO_2/FiO_2)
- Kardiyovasküler sistem - hipotansiyonu önlemek için gerekli vazodilatör ilaç miktarı
- Karaciğer - bilirubin seviyesi

- Pıhtılaşma sistemi - trombosit konsantrasyonu
- Nörolojik sistem - Glasgow koma skoru
- Böbrek - serum kreatinin veya idrar çıkışı

SOFA skoru, sepsis ve septik şokta mortalite ve prognoz öngörüsü sağlamak için Yoğun Bakım Derneği (SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) tarafından onaylanmıştır (6). SOFA skorunun geçerliliği, ABD içinde ve dışında milyonlarca yoğun bakımın elektronik sağlık kaydı karşılaştırılmasından elde edilmiştir. Sepsis şüphesi olan kritik hastalar arasında, hastane içi mortalite için SOFA skorunun prediktif geçerliliği sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerinden üstündür (13). Önemli olarak, SOFA skorunun SCCM/ESICM onayına rağmen, birçok uzman klinisyenleri SOFA kullanımı konusunda uyarmaktadır. SOFA skoru sepsis tanısını koymadığı gibi organ disfonksiyonunun gerçekten enfeksiyona bağlı olup olmadığını veya bireysel tedavi stratejilerini ve bireysel sonuçları belirlemez. Potansiyel olarak enfeksiyondan ölüm riski yüksek olan hastaların bir grup olarak tanımlanmasına yardımcı olur (9, 82).

Tablo 2.1. SOFA skoru

Organ sistemi	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Hipotansiyon	Yok	OAB<70 mmHg	Dopamin 5* veya 5 ten az ve herhangi bir dozda verilen Dobutamin	Dopamin 5'ten fazla veya adrenalin 0.1 veya 0.1'den az veya noradrenalin 0.1 veya 0.1 den az	Dopamin 15 veya 15'ten fazla veya drenalin 0.1 den fazla veya noradrenalin 0.1'den fazla
Bilirubin mg/dL	<1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2.0-5.9 mg/dL	6.0-11.9 mg/dL	>12 mg/dL
Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Kreatin mg/dL veya idrar çıkışı mL/gün	≤1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2.0-3.4 mg/dL	3.5-4.9 mg/dL veya <500 mL/gün	>5.0 mg/dL veya <200mL/gün
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

SOFA skoru ≥2, ≥%10 bir mortalite ile ilişkilidir (13).

* µg/kg/dk

quickSOFA (qSOFA): Yoğun bakım ünitesi dışında hastalarda sepsis şüphesi varlığında prognozun ön görülmesinde quick SOFA kriterleri kullanılır (6). Yatak başında kolayca ölçülebilen aşağıdaki klinik özelliklerin her birine birer puan verilir: solunum hızı ≥ 22 / dak, değişen mental durum (GKS) ve sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg. İki puan ve üzerindeki hastaların sepsisle ilgili kötü sonuçları bildirilmiştir. qSOFA skorunun acil serviste yararı onaylanmış ancak YBÜ servisinde kullanımı doğrulanmamıştır (10, 82).

Tablo.2.2 qSOFA

Glaskow koma skoru	<14
Sistolik kan basıncı	≤ 100 mmHg
Solunum sayısı	≥ 22 /dakika

Sepsis 3'e göre enfeksiyon düşünülen hastada qSOFA puanı 2 veya 2'den fazla ise organ işlev bozukluğu yönünden araştırılmalı, bunun için de SOFA kriterlerine bakılmalıdır. qSOFA puanı 2'den az fakat sepsisten şüpheleniliyorsa yine organ işlev bozukluğu için araştırılmalı ve SOFA kriterlerine bakılmalıdır (6).

2.6 Prognoz

Hastane içi morbidite ve mortalite: Sepsis yüksek mortalite oranına sahiptir. Oranlar verilerin nasıl toplandığına bağlıdır ancak tahminler %10 ila %52 arasındadır (3, 83-85). Ölüm belgelerinden elde edilen veriler, sepsisin tüm ölümlerin %6'sından sorumlu olduğunu bildirirken, idari talep verileri daha yüksek oranlar göstermektedir (82). Mortalite oranları sepsisin şiddetiyle doğru orantılı olarak artmaktadır (81). Ek hastalığı olmayan genç hastalarda (<44 yaş) mortalite daha düşük gibi görünmektedir (<% 10) (79).

Taburculuk sonrası prognoz: Taburculuktan sonra, sepsisli hastalar artmış bir mortalite (%20'ye kadar) ve daha fazla sepsis nedeni tekrarlayan hastaneye kabul riski (%10'a kadar yeniden hastane yatışı) taşır. Ölümlerin çoğu ilk altı ay içinde gerçekleşir, ancak mortalite riski iki yıla kadar devam eder (92-94).

Prognostik faktörler: Sepsis prognozunu etkileyen klinik özellikler; konağın enfeksiyona yanıtı, enfeksiyon yeri ve türü ile antimikrobiyal tedavinin zamanlaması ve tipini içerir. Retrospektif bir analizde, sepsis nedeniyle mortalite riski en yüksek olanları tanımlamak için klinik fenotipler önerilmiştir. Bu analizde Sepsis-3 kriterlerini karşılayan 43.000'den fazla hastadan oluşan bir kohort kullanılmış (85) ve dört fenotip

tanımlanmıştır. Alfa fenotipi en düşük vazopresör dozu alan hastalardan oluşur ve % 5 ile en düşük mortaliteye sahiptir. Beta fenotipi kronik hastalıkları ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalardan oluşur ve % 13 mortaliteye sahiptir. Gama fenotipi enflamasyon ve akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaları ifade eder ve % 24'lük bir mortaliteye sahiptir. Delta fenotipi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve septik şoku olan hastaları tanımlar ve % 40 ile en yüksek mortaliteye sahiptir. Bu veriler sepsisin klinik heterojenliğini ve tedavisini anlamada yararlıdır.

Hasta ilişkili faktörler: Konağın inflamatuvar yanıtındaki farklılıklar, prognoz ve mortalitede etkilidir. Örneğin, ateş geliştirilememesi, lökopeni, trombositopeni, hiperkloremi, komorbid hastalıklar, hiperglisemi, hipokoagülabilitate ve prokalsitoninin yüksek seyretmesi, kötü sonuçlarla ilişkilidir (97-100). Mortalite riskini artıran diğer faktörlerden öne çıkanlar; yeni başlayan atriyal fibrilasyon (101, 102), yaş >40 (90) karaciğer hastalığı (91), kanser (92), alkol bağımlılığı (91) ve immünsüpresyon (93) gibi komorbiditelerdir.

Enfeksiyon bölgesi: Sepsisli hastalarda enfeksiyon yeri, prognozun önemli bir belirleyicisidir, en düşük mortalite oranları idrar yolu enfeksiyonu kaynaklı sepsistedir (101, 102).

Enfeksiyonun türü: Hastane kökenli patojenlere bağlı sepsis, toplum kökenli patojenlere bağlı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (112, 113). Artmış mortalite; metisiline dirençli stafilokokkus aureus (MRSA), mantarlar, psödomonas ve polimikrobiyal enfeksiyonlar ile ilişkilidir (112, 114). Enfeksiyon şiddetlendiğinde, patojenlerin Gram negatif veya Gram pozitif bakteri olmasına bakılmaksızın sonuç benzerdir (99).

Antimikrobiyal tedavi: Uygun antibiyotik tedavisinin erken uygulanması bakteriyemik sepsiste sağkalımı arttıran önemli bir faktördür (116,108).

Perfüzyonun sağlanması: Erken reperfüzyonda başarısızlık mortalite ile ilişkilidir (102). Sepsisli hastalarda laktat yüksekliği (> 4 mmol / L), kötü prognoz ile ilişkilidir (70).

2.7. Tedavi

2.7.1 Acil değerlendirme ve yönetim

Hava yolunun korunması; hipokseminin düzeltilmesi, sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için venöz erişimin sağlanması sepsis ve septik şok hastalarının tedavisinde önceliklidir (75, 103).

Solunumun stabilizasyonu: Sepsisli tüm hastalara oksijen desteği verilmeli ve oksijenasyon pulse oksimetriyle sürekli izlenmelidir. Ensefalopati ve bilinç bozukluğu sepsisi komplike hale getirdiğinden, bu hastalarda artan solunum işini desteklemek ve hava yolu koruması için entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir (64, 65).

İntravenöz kanulasyon: Sepsis şüphesi olan hastalarda venöz yol mümkün olan en kısa sürede sağlanmalıdır. Periferik venöz erişim bazı hastalarda, özellikle ilk resüsitasyon için yeterli olsa da, çoğunlukla, intravenöz sıvı, antibiyotik ve vazopressör dahil ilaçlar ve kan ürünlerini infüze etmek, kan örneği almak, santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksihemoglobin saturasyonunu (ScvO₂) ölçmek için santral venöz kateter gerekir (12, 102, 104–107).

Başlangıç tetkikleri: Genellikle intravenöz yol sağlanırken ve hava yolu stabilize edilirken aynı anda ilk kısa anamnez, muayene, laboratuvar, mikrobiyoloji ve görüntüleme çalışmaları yapılır. Bu kısa değerlendirme, sepsisin şüpheli kaynağı ve komplikasyonları hakkında ipuçları verir, ampirik tedavi ve ek testlerin yönlendirilmesine yardımcı olur.

- Biyokimya: Karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri ve tam kan sayımı rutin tetkiklerdir. Sepsisin şiddetini ve terapötik yanıtı takip etmek için temel oluşturur.
- Serum laktat: Yüksek serum laktat (>2 mmol/L) sepsisin şiddetini gösterir ve terapötik yanıtı izlemek için kullanılır (69,103,108).
- Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden aerobik ve anaerobik kültürler), idrar tahlili ve şüpheli kaynaklardan (balgam, idrar, intravasküler kateter, yara veya cerrahi bölge, diğer vücut sıvıları) mikrobiyolojik kültürler enfeksiyon odağının ve sorumlu mikroorganizmanın belirlenmesi için gereklidir .
- Arteriyel kan gazı (ABG) analizi, asidoz, hipoksemi veya hiperkapniyi ortaya çıkarabilir.
- Şüpheli enfeksiyon bölgesini hedef alan görüntülemeler gereklidir.
- Prokalsitonin: Sepsisli hastalarda prokalsitoninin tanısal değeri iyi bilinmektedir ve antibiyotik kullanım süresini yönlendirmede kullanımı faydalıdır (109).

2.7.2. Başlangıç Resüstasyon tedavisi:

İntravenöz sıvı resüstasyonu (ilk 3 saat): Başlangıç resüstasyonunun temel taşı perfüzyonun hızlı bir şekilde restorasyonu ve antibiyotiklerin erken uygulanmasıdır.

- Doku perfüzyonu, bir saat içinde başlatılan ve sonraki ilk üç saat içinde tamamlanan 30 mL/kg intravenöz sıvıların (genellikle kristalloidlerin) agresif uygulanmasıyla elde edilir.
- Ampirik antibiyotik tedavisi, şüpheli organizmalar ve enfeksiyon bölgelerine yöneliktir ve tercihen ilk saat içinde uygulanmalıdır.

Bu yaklaşım sepsis tedavisinde protokole dayalı bir tedavi (yani, hedefe yönelik erken tedavi [EGDT]) kullanan büyük randomize çalışmalara dayanmaktadır (15, 102, 129, 131–133). Protokolün bileşenleri genellikle sıvı ve antibiyotiklerin erken uygulanmasını ve yanıtı ölçmek için (1-6 saat içinde) aşağıdaki hedefleri kullanmasını önerir: santral venöz oksihemoglobin saturasyonu (ScvO₂) $\geq$ 70, santral venöz basıncı (CVP) 8-12 mmHg, ortalama arter basıncı (MAP) $\geq$ 65 mmHg ve idrar çıkışı $\geq$ 0.5 mL/kg/saat (12, 104, 105).

Sepsisli hastalarda, intravasküler hipovolemi tipiktir, şiddetli olabilir ve hızlı sıvı resüsitasyonu gerektirir.

- Volüm: Ciddi pulmoner ödem olduğuna dair kanıt yoksa, sepsis veya septik şok için başlangıç tedavisi olarak hızlı, büyük hacimli sıvı infüzyonları (30 mL/kg) endikedir (12, 104, 105). Bununla birlikte, bazı hastalar, özellikle sıvı yanıtısızlığının klinik veya hemodinamik belirtilerini gösterenlerde, tavsiye edilenden daha yüksek hacimler gerekebilir. Pulmoner ödem durumu, klinik ve hemodinamik yanıt, her bolustan önce ve sonra değerlendirilmelidir. İntravenöz sıvı uygulaması, kan basıncı ve doku perfüzyonu kabul edilir düzeye gelinceye, pulmoner ödem ortaya çıkana veya sıvı resüstasyonu perfüzyonu arttırmayana kadar tekrarlanabilir.
- Sıvı seçimi: Sepsis ve septik şok tedavisinde albümin çözeltileri ve kristalloid çözeltiler arasında ikna edici bir fark yoktur, ancak pentastarch veya hidroksietil nişasta kullanımında potansiyel zarar tespit edilmiştir (110–118). Tedavide hipertonic salinin yeri ise yoktur (119).

Ampirik antibiyotik tedavisi (ilk saat): Enfeksiyon bölgelerinin hemen tanımlanması ve tedavisi birincil terapötik hedeftir, diğer müdahalelerin çoğu destekleyici niteliktedir.

- Şüpheli kaynağın tanımlanması: Ampirik antibiyotikler, tipik olarak ilk kısa anamnez, ön laboratuvar bulguları ve görüntülemeyle tanımlanan

şüpheli enfeksiyon kaynaklarını hedef almalıdır. Bununla birlikte, enfeksiyonun anatomik bölgelerini belirlemek için ek tanı testleri veya müdahaleler gerekebilir. Antibiyotiklere ek olarak, etkin kaynak kontrolü için ampiyem, apse gibi kapalı alan enfeksiyonları derhal boşaltılmalı veya debride edilmelidir (69).

- Zamanlama: Bir sepsis veya septik şok teşhisi konduktan sonra, tercihen sonraki bir saat içinde ve kültürler elde edildikten sonra uygun intravenöz antibiyotik tedavisinin optimal dozları başlatılmalıdır(120).
- Tedavi seçimi: Antimikrobiyallerin seçimi karmaşık olabilir ve bu seçim hastanın anamnezi, komorbiditeleri, immün sistemi, klinik durumuna göre kararlaştırılmalıdır (121–123). Çoğu hastada, olası tüm patojenleri kapsamak için bir veya daha fazla antimikrobiyal ile ampirik geniş spektrumlu tedavi önerilir. Geniş spektrum; bir dizi gram negatif ve pozitif organizmayı kapsayacak yeterli aktiviteye sahip terapötik ajanlar olarak tanımlanır. Septik şoklu birçok hasta, özellikle gram negatif sepsis olduğundan şüphelenilen hastalar, iki farklı sınıftan en az iki antimikrobiyal ile kombinasyon tedavisi almalıdır. Kombinasyon tedavisi, bilinen veya şüphelenilen bir patojeni birden fazla ajanla ortadan kaldırmak amacıyla verilen çoklu antibiyotikler olarak tanımlanır.

Sepsisli hastalar için ampirik tedavi; spesifik hasta popülasyonlarında sepsise neden olan en yaygın organizmalara yönlendirilmelidir. Sepsisli hastalardan izole edilen organizmalar arasında en yaygın olanları *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir, Bir ajan seçerken bu organizmaların kapsamı akılda tutulmalıdır (124).

Klinisyenler, mümkünse tam bir yükleme dozu kullanarak sepsis ve septik şoklu hastalarda dozu maksimize etmeye dikkat etmelidir. Bu strateji, sepsisli hastalarda radikal sıvı resüstasyonuna bağlı ortaya çıkabilecek dağılım hacmi artışına dayanmaktadır (125–127). Ayrıca antimikrobiyallerin daha yüksek pik konsantrasyonları olan hastalarda daha yüksek klinik başarı oranları bildirilmiştir (128–130).

Yanıtın izlemi: Sıvılar ve ampirik antibiyotikler uygulandıktan sonra terapötik yanıt sık sık değerlendirilmelidir. Çoğu hasta ilk sıvı tedavisine 6 ila 24 saat içinde yanıt verir, ancak iyileşme günler veya haftalar sürebilir. Yanıt çoğunlukla daha ileri sıvı

yönetimini etkiler ve aynı zamanda antimikrobiyal tedavi ve kaynak kontrolünü de yönlendirir.

Tüm hastalar OAB, idrar çıkışı, kalp atım hızı, solunum hızı, cilt rengi, sıcaklık, nabız oksimetresi ve mental durum klinik olarak takip edilmelidir. Bunlar arasında, OAB ≥ 65 mmHg ve ≥ 0.5 mL/kg/sa idrar çıkışı klinik uygulamada kullanılan yaygın hedeflerdir (6).

Daha ileri sıvı yönetimini belirlemek için sıvı yanıtılığının statik veya dinamik belirleyicileri kullanılmalıdır. Kılavuzlar, sıvı yanıtını tahmin etmede dinamik ölçümleri önermektedir (75). CVP ve ScvO₂ statik ölçümler iken vena kava inferiyor çapındaki solunumsal değişiklikler, radyal arter nabız basıncı, aortik kan akışı tepe hızı, sol ventrikül çıkış yolu hız-zaman integrali ve brakiyal arter kan akış hızı, sıvı yanıtılığının dinamik ölçümleri olarak kabul edilir.

Laktat klirensi: Serum laktat ölçümünün optimal sıklığı bilinmemekle birlikte, laktat değeri belirgin olarak düşene kadar sepsisli hastalarda serum laktatı takip edilir. Kılavuzlar laktatın normalleşmesini teşvik etmektedir (75). Laktat klirensi [(başlangıç laktat - en az 2 saat sonra ölçülen laktat) / başlangıç laktat] x 100 denklemi ile hesaplanır. Laktat klirensi ve resüsitasyonun ilk 12 saatlik aralığındaki değişimi, etkili resüsitasyon için potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (103, 131, 132).

- Arteriyel kan gazı analizi: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂), PaO₂/FiO₂ oranı, asidozun ciddiyeti ve tipi hakkında bilgi verir (6).
- Rutin labaratuvar tetkikleri: Özellikle trombosit sayısı, serum biyokimyası ve karaciğer fonksiyon testlerinin laboratuvar takipleri, değerler normal veya alt sınıra ulaşana kadar sıkça yapılır (6).
- Mikrobiyoloji: Tam kan sayımı ve ek kültürler dahil olmak üzere enfeksiyon takip endeksleri de gereklidir.

Kaynak kontrolü: Enfeksiyon odağını ve mikrobiyal çoğalmayı ortadan kaldırmak için tüm fiziksel önlemler mümkün olan en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir, kontrol altına alınmamış enfeksiyon odakları tek başına antibiyotiklere cevap vermeyebilir. Kaynak kontrolünün optimal zamanlaması bilinmemektedir, ancak kılavuzlara göre tanıdan sonra 6-12 saatten fazla sürmemelidir, çünkü sağkalım yetersiz kaynak kontrolünden olumsuz etkilenmektedir (69).

2.7.3. Başlangıç resüstasyonuna yanıtsız hasta:

Yeterli sıvı resüstasyonu ve antimikrobiyal tedaviye rağmen inatçı hipoperfüzyonu olan hastalar, sıvı yanıtlılığı, antimikrobiyal tedavi ve septik odak kontrolünün yeterliliği açısından yeniden değerlendirilmelidir. Vazopressörler, glukokortikoidler, inotropik tedavi ve kan transfüzyonu gibi diğer tedavi seçenekleri ele alınmalıdır.

Vazopressörler: İntravenöz vazopresörler, yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen hipotansif kalan veya kardiyojenik pulmoner ödem gelişen hastalarda yararlıdır. Septik şokta birinci basamak tek ajan olarak norepinefrin (NA) önerilmektedir (133–135). Bununla birlikte, vazopressör seçimi kişiselleştirilmeli eşlik eden şok, aritmiler, organ iskemisi veya ajan bulunabilirliği gibi koşullar göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, önemli taşikardisi olan hastalarda kötüleşen taşikardinin daha fazla dekompanseasyona neden olabileceğine inanılıyorsa, vazopressin gibi beta adrenerjik etkileri olmayan ajanlar tercih edilebilir. Benzer şekilde, önemli bradikardisi olanlarda dopamin (DA) tercih edilebilir. Norepinefrine ikinci veya üçüncü bir ajan ilave edilmesi gerekebilir. Sepsis nedenli distribütif şoku olan hastalarda vazopressin eklenebilir (136).

Adrenerjik ajanlar, farklı reseptör seçiciliği ve klinik etkiler gösterir:

- Noradrenalin: Hem alfa-1 hem de beta-1 adrenerjik reseptörleri etkiler, böylece güçlü vazokonstriksiyon ve kardiyak outputta ılımlı bir artış sağlar (137). Refleks bradikardi genellikle artmış OAB'a yanıt olarak ortaya çıkar, böylece hafif kronotropik etki by-pass edilir ve kalp atış hızı değişmeden kalır. Septik şok tedavisinde ilk tercih edilen vazopresör norepinefrindir (133–135).
- Fenilefrin: Fenilefrin sadece alfa-adrenerjik agonist aktivitesine sahiptir ve bu nedenle minimal kardiyak inotropi ve kronotropi ile vazokonstriksiyona neden olur. OAB, sistemik vasküler direncin (SVR) yükseltilmesi ile arttırılır (138). Bu ilaç, $SVR < 700 \text{ dynes} \times \text{sec/cm}^5$ olan bir hipotansiyonun tedavisinde yararlıdır. Fenilefrinin potansiyel bir dezavantajı, strok volümü azaltabilmesidir, bu nedenle norepinefrinin aritmiler nedeniyle kontrendike olduğu veya diğer tedavilerden yarar görmeyen hastalarda kullanılır. SVR yükselmesi kardiyak yükü artırsa da, çoğu çalışma önceden kardiyak disfonksiyonu olmayan hastalarda kardiyak outputun (CO) korunduğunu belgelemektedir. Bu ilaç $SVR > 1200 \text{ dynes} \times \text{sec/cm}^5$ olan hastalarda kontrendikedir (139).
- Epinefrin: Epinefrin, güçlü beta-1 adrenerjik aktiviteye ve orta beta-2 ve alfa-1 adrenerjik reseptör etkinliğine sahiptir. Klinik olarak, düşük dozlarda epinefrin,

beta-1 adrenerjik reseptörün inotropik ve kronotropik etkileri nedeniyle CO'yu arttırırken, alfa adrenerjik reseptöre bağlı vazokonstriksiyon genellikle beta-2 adrenerjik reseptör vazodilatasyonu ile dengelenir. Sonuç, azalmış SVR ve OAB üzerinde değişken etkileri olan artmış bir CO'dur (140). Bununla birlikte, daha yüksek epinefrin dozlarında, alfa-adrenerjik reseptör etkisi baskındır ve artmış bir CO'ya ek olarak SVR'yi arttırır. Epinefrin, çoğunlukla septik şokta ikinci bir hat ajanı (norepinefrin sonrası) olarak kullanılır. Epinefrinin dezavantajları arasında disritmiler ve splanknik vazokonstriksiyon bulunur. Şiddetli şoku olan hastalarda epinefrin ile splanknik vazokonstriksiyon derecesi, diğer ajanlara göre daha yüksektir (141).

- Dopamin: Dopamin, uygulanan doz aralığına bağlı olarak çeşitli etkilere sahiptir. Çoğu zaman mutlak veya rölatif bradikardisi olan ve taşiaritmi riski düşük olan hastalarda norepinefrine ikinci bir alternatif olarak kullanılır. Dopamin için normal doz aralığı dakikada 2 ila 20 mcg/kg'dır, ancak dakikada 130 mcg/kg kadar yüksek dozlar kullanılabilir (142).
- Dobutamin: Dobutamin bir vazopressör değil, vazodilatasyona neden olan bir inotropdur. Dobutaminin baskın beta-1 adrenerjik etkisi, inotropi ve kronotropiyi arttırır ve sol ventrikül dolum basıncını azaltır. Kalp yetmezliği olan hastalarda bu etki kardiyak sempatik aktivitede azalma ile sonuçlanır (143). Dobutamin hipotansiyon riski nedeniyle sepsiste rutin olarak kullanılmamaktadır.
- Vazopressin ve analogları: Vazopressin (antidiüretik hormon), diyabet insipidus ve özofagus varis kanamasının tedavisinde kullanılır; Bununla birlikte, vazodilatör şokun tedavisinde de etkili olabilir. Vazodilatör şoktaki kesin rolü tanımlanmasına rağmen, refrakter vazodilatör şokta, septik şokta veya epinefrine yanıt vermeyen anafilakside ikinci basamak bir ajan olarak kullanılmaktadır (55, 144, 145). Klinikte vazopressinin kesilmesinden sonra hipotansiyon sık görülür (146,147). Vazopressinin diğer potansiyel yan etkileri arasında hiponatremi ve pulmoner vazokonstriksiyon bulunur.

Vazopressin analogu olan terlipressin, vazopressin ile benzer bir yan etki profiline sahiptir (148–150).

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri, nitrik oksit sentaz inhibitörleri, kalsiyum duyarlılaştırıcılar ve anjiyotensin II; adrenerjik olmayan mekanizmalarla vazokonstriksiyon veya inotropi oluşturur:

- PDE inhibitörleri: Inamrinon (amrinon) ve milrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri, inotropik ve vazodilatör etkileri olan non-adrenerjik ilaçlardır. Birçok yönden etkileri dobutamininkine benzer, ancak disritmi insidansı daha düşüktür (151).
- Nitrik oksit sentaz inhibitörleri: Nitrik oksit aşırı üretimi, sepsis nedenli vazodilatasyonun ana faktörüdür. Sepsiste N-monometil-L-arginin (L-NMMA) gibi nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri kullanımı üzerinde yapılan çalışmalar, sistemik vasküler dirençte doza bağlı bir artış olduğunu göstermektedir. Norepinefrin veya epinefrin ile birlikte uygulandığında bile, kardiyak indeks (CI) ve kalp hızı azalır (152). SVR'deki artış, ortalama arter basıncı sadece minimal olarak arttırılacak şekilde CI'deki düşüşle dengelenme eğilimindedir. İlacın klinik faydası henüz kanıtlanmamıştır.
- Anjiyotensin II: Anjiyotensin II reseptörleri (AT1 ve AT2), G- protein ligandlı reseptörlerdir. Anjiyotensin II, RAAS sisteminin bir parçasıdır. Reseptörler uyarıldığında, vazokonstriktif etkilerin yanı sıra aldosteron ve vazopressin salgılanmasına aracılık etmek için sitozolik kalsiyum konsantrasyonu artar (153). Başlangıç çalışmalarında, sentetik anjiyotensin II, vazodilatör şok için ekzojen olarak uygulandığında yeterli vazopressör etki bildirilmiştir (154,155).

Ek tedaviler:

- Glukokortikoidler: Kılavuzlar, sepsisli hastalarda glukokortikoidlerin rutin kullanımını önermemektedir. Refrakter şoku olan seçilmiş hastalarda, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör uygulamasını takiben bir saatten fazla ortalama arter basıncı 65 mmHg'nın altında ise glukokortikoid tedavisi önerilir. Glukokortikoid tedavisini fludrokortizon ile kombine tedavi olarak önerenlerde vardır. Surviving sepsis rehberinde düşük doz glukokortikoidler refrakter septik şokta önerilmektedir. glukokortikoid olarak özellikle hidrokortizonun, günde 200 mg bölünmüş dozlarda ya da tercihen infüzyon şeklinde uygulanması tavsiye edilir (156, 157).
- Kan transfüzyonu: Klinik deneyime, randomize çalışmalara ve kritik hastalarda kan ürünlerinin transfüzyonu ile ilgili kılavuzlara dayanarak, hemorajik şok veya aktif miyokard iskemisi gibi durumlar dışında, 7 g/dl'nin altındaki hemoglobin seviyesi olan hastalara kan transfüzyonu önerilir (6). Trombosit transfüzyonu için genel yoğun bakım hastasından farklı bir yaklaşım gerekmemektedir.

2.8. Minimal invazif sürekli kardiyak output monitörizasyonu

Sepsis ve septik şokta, hemodinamik instabilite ve perfüzyon bozukluğu görülmektedir. Minimal invazif sürekli kardiyak output monitörizasyonu özellikle septik şokta tanı ve tedavinin takibinde, hemodinaminin değerlendirmesinde, vazoaaktif ajanların başlanması ve doz ayarlanmasında avantaj sağlamaktadır. Devamlı hemodinamik monitorizasyon için noninvazif ve invazif olmak üzere birçok monitorizasyon yöntemi mevcuttur. Noninvazif yöntemlerin dezavantajı ciddi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda güvenilirliğinin az olmasıdır. İnvazif yöntemlerin dezavantajları ise uygulanan girişime bağlı gelişen komplikasyonlardır. Her iki yöntemin dezavantajlarından kaçınmak için minimal invazif yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden birisi de Proact minimal invazif kardiyak output ölçüm yöntemidir, çalışma prensibi pulse kontür analizine dayanır ve hemodinamideki anlık değişimleri vererek tedaviyi yönlendirir (158). Bu yöntemin sunduğu veriler aşağıda sıralanmıştır:

Kardiyak Output (CO): Kalbin bir dakikada, periferik dolaşıma gönderdiği kan miktarıdır. Kardiyak output, stroke volüm ve kalp atım hızının çarpımı formülüyle bulunur (159).

Kardiyak indeks (CI): Vücut büyüklüğündeki farklılıklardan dolayı CO'nun vücut yüzey alanı ile ifade edilmesi daha doğru sonuç verir. $CI = CO / \text{vücut yüzey alanı (BSA)}$ formülüyle bulunur. Normal aralığı 3-5 L/dk/m²'dir. Bu değerler geniş bir aralıkta olduğundan ventriküler performans ölçümünde göreceli olarak duyarsızdır fakat normal değerlerin dışındaki CI büyük ventriküler bozuklukları gösterir (160).

Strok volüm endeksi (SVI): Strok volüm endeksi, her bir kontraksiyonda pompalanan kan hacminin, BSA'ya bölünmesiyle metrekaare başına mililitre (ml) cinsinden bulunur, normal değeri 40-60 ml/m² dir. Strok volüm ön yüke, ard yüke ve kontraktileteye bağlıdır. SVI artışı, erken septik şok, hipervolemi ve hiperterminin göstergesi olabilir.

Strok volüm varyasyonu (SVV) veya nabız basınç varyasyonu (PPV) : Sürekli kalp ritmi olan mekanik ventile edilen bir hasta olması koşuluyla, önyükteki artışın stoke volümde bir artışa yol açıp açmayacağı hakkında bilgi verir (161). SVV ve PPV < 10% normal değer olarak kabul edilir.

Sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI): Ard yük, strok volüm ve kardiyak outputun bir başka belirleyicisidir. SVRI'nin fizyolojik anlamı, ejeksiyon sırasında sol ventrikül duvarında biriken gerginlik veya basınçtır. SVRI artışı, kalp öncekiyle aynı

miktarda kanı pompalamak için daha fazla güç tüketmelidir anlamına gelir. SVRI normal değer aralığı 1700–2400 dyn/s/cm⁵ /m²'dir. $SVRI = 80 \times [OAB - CVP] / CO$ formülüyle hesaplanır.

Kardiyak güç endeksi (CPI) : Sol ventrikül kardiyak debisinin watt cinsinden gücünü temsil eder. $CPI = CI \times MAP \times 0.0022$ formülüyle hesaplanır. Normal değeri 0.5–0.7 W/m²'dir. Bazı klinik çalışmalarda CPI'nın kardiyojenik şok hastalarında hastane mortalitesinin en büyük bağımsız prediktörü olduğu bulunmuştur (162,163).

Sol ventrikül kontraktilitesi (dpmax): Arteriyel basınç eğrisinden, sistolik fazdaki basınç değişiklikleri analiz edilebilir ve zaman içindeki basınç artışının bir ölçüsü hesaplanır. Eğrinin yükselişi ne kadar dik olursa, sol ventrikülün kasılma oranı o kadar yüksek olur. Sağlıklı bir kalpte normal değeri 900–1200 mmHg/s'dir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 2018 tarih ve 2018/118 sayılı Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde septik şok tanısı ile takip edilen, yaşı 18'in üzerinde olan, mekanik ventilasyon tedavisi alan, her iki cinsiyetten toplam 40 hasta dahil edildi. Hastaların sepsis (enfeksiyon + Δ SOFA skoru $\geq$ 2) ve septik şok (sepsisli hastalarda laktat $>$ 2 ve/veya ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için vazopressör gerekliliği) tanısı sepsis-3 kriterlerine göre yapıldı (6). Başka nedenle son dönem organ yetmezliği, immün yetmezlik, akut mezenter arter iskemisi varlığı veya şüphesi, vazospastik hastalık, gebelik, şoka neden olan diğer durumlar (hipovolemik, kardiyojenik, nörojenik), yaşam beklentisinin 48 saatten kısa olması ve son 4 hafta içerisinde kortikosteroid kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar standart monitorizasyona (elektrokardiyografi, invazif arter basıncı, periferik oksijen saturasyonu, idrar outputu) ilave olarak minimal invazif sürekli kardiyak output monitörü (Pulsioflex, REF PC4000, Pulsion Medical Systems SE, Germany) ile kardiyak indeks (CI), strok volüm indeks (SVI), sol kalp kontraktilitesi (dpmax), kardiyak power indeks (CPI), sistemik vasküler rezistans indeks (SVRI), strok volüm varyasyon (SVV) ve nabız basınç varyasyon (PVV) monitorize edildi.

Yukarıdaki kriterlere göre septik şok tanısı alan tüm hastalara surviving sepsis rehberi ve bir saatlik demete uygun olarak kültürler gönderildi, enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından enfeksiyon yeri ve etkenine göre antibiyotik tedavisi başlandı, sıvı ve vazopressör tedavisi uygulandı. Surviving sepsis rehberinin önerisi doğrultusunda başlangıç resusitasyonu yapıldıktan sonra volüm durumu ve tedavisi SVV ve PVV ile değerlendirildi ve %13'ün altında olması sağlanmaya çalışıldı. SVV ve PVV %13'ün altında olmasına rağmen ortalama arter basıncını (OAB) 65 mmHg'nın altında ise noradrenalin (Seladrenalin 4mg/4ml, Haver Farma, Türkiye) infüzyonu başlandı. Ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için gereken noradrenalin infüzyon hızı 0.5 μ g/kg/dk'nın üzerinde ise hastalar vazopressöre yanıtız olarak kabul edilerek hidrokortizon (Hidrozon, 100 mg, Vem İlaç Sanayi Ve Ticaret Ltd. Şti, Türkiye) tedavisi uygulandı. Önceden belirlenen noradrenalin infüzyon dozu ile OAB'nin 65 mmHg'nın altında (katekolamin dirençli) ya da üzerinde olmasına (katekolamin yanıtli)

ve ilişkili olarak hidrokortizon ihtiyacı olup olmamasına (Surviving sepsise göre katekolamin dirençli grubun ihtiyacı vardır) göre hastalar 2 gruba ayrıldı.

Grup Kontrol (Grup K): Ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için gereken noradrenalin infüzyon hızı 0.5 µg/kg/dk'nın altında olan septik şok hastaları

Grup Hidrokortizon (Grup HK): Ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için gereken noradrenalin infüzyon hızı 0.5 µg/kg/dk'nın üzerinde olan ve hidrokortizon tedavisi başlanan septik şok hastaları.

Hidrokortizon gereken hastalarda, 100 mg bolus yapıldıktan sonra 5 gün 200 mg/gün, 6 ve 7. günler 100 mg/gün, 8 ve 9. gün 50 mg/gün ve 10 ve 11. gün 25 mg/gün intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Sıvı, noradrenalin ve hidrokortizon tedavisine rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg'nın altında olan hastalara 100 mg hidrokortizon ve terlipressin 1 mg bolus ve 1.3 mcg/kg/saat infüzyon uygulandı. Kardiyak indeks 2.5'in altında olan hastalarda dobutamin infüzyonu başlandı.

Bu çalışmanın primer sonucu olan plazma anjiotensin II, anjiotensin II reseptör 1 (AT1) ve anjiotensin II reseptör 2 (AT2) düzeylerinin tespiti için 10 ml kadar arterial kan örnekleri aşağıdaki dönemlerde alındı:

- 1- Hastalar septik şok tanısı aldıktan hemen sonra bir saatlik bundle sonrasında alındı ve A dönemi olarak isimlendirildi.
- 2- Hidrokortizon tedavisi alan hastalarda hidrokortizon uygulandıktan 1 saat sonra, Grup K'da stabil dönemden 1 saat sonra alındı ve B dönemi olarak isimlendirildi. Grup K için stabil dönem sabit noradrenalin infüzyon hızıyla OAB'nin 65 mmHg'nın üzerinde olması olarak tanımlandı.
- 3- Hidrokortizon tedavisinden veya B ölçümünden 3 gün sonra alındı ve C dönemi olarak isimlendirildi.

Tüm hastalardan alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası ayrılan serumlar polipropilen tüplere konulup analiz edilene kadar -80°C'de saklandı.

Analiz edilecekleri zaman -80°C'den çıkarılarak çözünmeleri sağlandı, ardından homojenizasyon için vortekslendi. Analiz edilecek parametreler (Anjiyotensin II, ATR1 ve ATR2) Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında USCN (CEA005Hu CCC, USA) marka kitle ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemiyle analiz edildi. Analiz kit prospektüsünde yer alan prosedüre uygun olarak yapıldı. ELISA yöntemiyle prosedüre uygun olarak çalışılan numuneler Biotek marka SYNERGY H1 model cihazda okutularak analiz edildi. (Bender MedSystems GmbH

Compus Vienna Biocenter 2 1030 Vienna, Austria) (intra-assay CV=%8, inter-assay CV=%9)

Kan örneklerinin alındığı dönemlerde eş zamanlı olarak devamlı kardiyak output ölçüm yöntemi ile hemodinamik parametreler (OAB, CI, SVRI, SVI) ölçülerek kaydedildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, primer tanısı, eşlik eden hastalıkları (örn. diabetes mellitus, kalp yetmezliği, hipertansiyon), enfeksiyon kaynağı, mikroorganizma tipi, uygulanan medikasyonlar (insülin, noradrenalin infüzyon hızı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu), mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı, renal replasman tedavisi ihtiyacı, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru, Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation 2 (APACHE II) ve 28 günlük mortalite kaydedildi. Ayrıca süperenfeksiyon (antibiyotik başladıktan 48 saat sonra ortaya çıkan yeni enfeksiyon) yeni sepsis (mikrobiyolojik kanıt varlığı veya yokluğunda yeni septik epizod), yeni septik şok (ilk septik şok epizodu geri döndürüldükten sonra ortaya çıkan septik şok) ve hidrokortizon yanıtı (hidrokortizon infüzyonunun 4. saatinde OAB'nin 65 mmHg'nin üzerine çıkması ve tedavinin 12. ve 24. saatinde OAB'de değişiklik olmaksızın noradrenalin infüzyon hızının %20'den fazla azalması hidrokortizon tedavisine yanıtı, aksi ise yanıtı olarak değerlendirilir) kaydedildi.

Power analizi: Planladığımız çalışma ile direkt ilişkili bir çalışma literatürde mevcut olmayıp en yakın çalışma örnek olarak alındı. Zhang ve ark.'nın (164) yaptığı çalışmada yaşayan ve kaybedilen ciddi sepsisli hastalarda anjiyotensin II düzeyi değerlendirilmiştir. Ancak çalışmada yaşayan grupta laktat düzeyinin 2 mmol/l'nin altında, kaybedilenlerde ise 2 mmol/l'nin üzerinde olması nedeniyle bu gruplar sepsis-3'deki yeni tanımlamaya göre sırasıyla sepsis ve septik şoklu olarak değerlendirildi. Bu grupların ilk günde elde edilen anjiyotensin II düzeylerinin sırasıyla 91.39 ± 6.04 ve 83.29 ± 6.18 olarak alınıp α değeri 0.05 ve power 0.95 olarak kabul edildiğinde her gruba alınacak minimum hasta sayısı 16, toplam hasta sayısı 32 olarak bulundu. Bu nedenle çalışmaya toplam 40 hasta alınması planlandı.

3.2. Verilerin Analizi

Araştırmanın primer amacı hidrokortizon tedavisi gereken ve gerekmeyen septik şoklu hastalarda plazma anjiyotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerini karşılaştırmak, aynı zamanda vazopressör direnci olan hastalarda hidrokortizon tedavisinin anjiyotensin düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmektir. Bu amaç kapsamında anjiyotensin II, AT1 ve

AT2 değerleri hidrokortizon ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grupta anjiotensin II, AT1 ve AT2 değerlerinin üç dönem arasındaki değişimi incelendi. Bunlara ek olarak araştırma kapsamında elde edilen hemodinamik parametrelere ilişkin ölçümler hidrokortizon ve kontrol gruplarında fizyolojik değerleri ile tek örneklem t testi ile incelendi. Verilerin analizi SPSS 26 programında yapıldı.

Analizlere başlanmadan önce veriye uygun analizlerin seçilebilmesi için verinin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmonogrov-Smirnov testi ile incelendi. Normallik varsayımının sağlandığı durumlarda gruplar arası karşılaştırma independent sapmles t testi, sağlanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda t testine ilişkin varyansların homojenliği varsayımı Levene testi ile incelendi.

Grup içinde dönemler arasında (A, B ve C dönemleri) karşılaştırma yapılırken ise normalliğin sağlandığı durumlarda ANOVA testi, sağlanmadığı durumlarda ise Friedman's ANOVA testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde ANOVA analizine ilişkin küresellik varsayımı Mauchly'nin küresellik testi ile incelendi. Varsayımın sağlanması durumunda standart ANOVA sonuçları raporlandı. Sağlanmadığı durumlarda ise Greenhouse-Geisser düzeltmesi ile elde edilen istatistikler raporlandı. ANOVA analizleri sonucunda farkların anlamlı bulunması durumunda hangi ölçümler arası farkın anlamlılığına ilişkin ikili karşılaştırmalar yapıldı. Normalliğin sağlandığı durumlarda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Normalliğin sağlanmadığı durumlarda ise Wilcoxon testi kullanıldı.

Ayrıca araştırma kapsamında 28 günlük mortalite oranları deney ve kontrol grupları arasında ve hidrokortizon yanıtı ve yanıtız grupta ki kare testi ile karşılaştırıldı. Ki kare testi her bir hücrede beklenen frekans değerleri sıfır olan hücre sayısının toplam hücre sayısının %20'sinden az olmasını gerektirir. Bu varsayımın sağlanmadığı durumlarda ki kare testine alternatif olarak Fisher's Exact testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızın bulguları demografik veriler, anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeyleri başta olmak üzere laboratuvar parametreleri ve hemodinamik parametreler olmak üzere üç alt başlık altında toparlandı.

4.1. Demografik Bulgular

Çalışma hidrokortizon gereken ve gerekmeyen septik şoklu 40 hasta ile tamamlandı. Hidrokortizon grubunda yer alan 20 hastanın %35'i kadın %65'i erkek iken, kontrol grubunda yer alan 20 hastanın ise %50'si kadın %50'si erkekti. Hastalara ilişkin demografik veriler tablo 4.1'de sunuldu.

SOFA skoru gruplar arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında hidrokortizon grubunun SOFA skoru kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Her iki gruptaki hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden hastalıklar mevcuttu. Bu oran hidrokortizon grubunda %75 iken kontrol grubunda %90'dı. Hidrokortizon grubunda en yaygın görülen ek hastalık malignite iken kontrol grubunda en yaygın ek hastalık postoperatif komplikasyonlardı, bunu böbrek ve kalp hastalığı takip etti.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Hidrokortizon (n=20)	p değeri
Yaş (yıl, ortalama $\pm$ sd)	75.7 $\pm$ 11.49	63.8 $\pm$ 11.64	0.002*
Cinsiyet (E/K)	10/11	13/7	0.337
APACHE II skoru (med(min-max))	22(11-30)	22(9-46)	0.702
SOFA skoru (median(min-max))	11 (7-16)	13.5(9-24)	0.007*
Enfeksiyon kaynağı n (%)			
<i>Akciğer</i>	13(65)	14(70)	
<i>Üriner sistem</i>	3(15)	4(20)	
<i>Kan</i>	2(10)	2(10)	
<i>Gastrointestinal sistem</i>	1(5)	0(0)	
<i>Yara yeri</i>	1(5)	0(0)	
Enfeksiyon etkeni n (%)			
<i>Stafilococcus Aureus</i>	1(5)	2(10)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2(10)	0(0)	
<i>Acinetobacter boumanni</i>	5(25)	5(25)	
<i>Klebsiella punomonía</i>	1(5)	3(15)	
<i>Proteus vulgaris</i>	1(5)	1(5)	
<i>Pseudomas aeruginosa</i>	4(20)	1(5)	
<i>Shigella dysenteria</i>	1(5)	0(0)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(5)	0(0)	
<i>Eschericia coli</i>	2(10)	5(25)	
<i>Candida parapisilosis</i>	1(5)	0(0)	
<i>Albicans</i>	0(0)	1(5)	
<i>Proteus mirabilis</i>	0(0)	1(5)	
<i>Corynebacterium stratum</i>	0(0)	1(5)	
Eşlik eden hastalıklar n (%)			
<i>Koroner arter hastalığı</i>	2(10)	1(5)	
<i>Böbrek Yetmezliği</i>	3(15)	1(5)	
<i>Hipertansiyon</i>	1(5)	1(5)	
<i>Malignite</i>	2(10)	5(25)	
<i>Postoperatif komplikasyonlar</i>	4(20)	1(5)	
<i>KOAH</i>	1(5)	1(5)	
<i>Kalp yetmezliği</i>	3(15)	1(5)	
<i>Nörolojik</i>	2(10)	2(10)	

*p<0.05

4.2. Anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerine ilişkin veriler

Her iki grubun tüm dönemlerdeki anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerinin betimsel istatistikleri ve normalliğe ilişkin Kolmonogrov-Smirnov testine ilişkin p değerleri tablo 4.2’de sunuldu.

Tablo 4.2. Anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerinin betimsel istatistik verileri

Grup	Parametre	Min	Max	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	K-S P
Kontrol	Anj2_A	9.14	509.4	113.58	135.64	135.92	0.056
	Anj2_B	37.57	1531.5	88.8	220.62	333.44	0.00
	Anj2_C	9.8	622.2	98.82	173.56	162.67	0.026
	AT1_A	0.74	5.14	2.35	2.42	1.29	0.00
	AT1_B	0.68	5.5	2.31	2.43	1.26	0.029
	AT1_C	0.66	5.44	2	2.53	1.34	0.079
	AT2_A	0.06	4.68	0.6	0.62	0.50	0.00
	AT2_B	0.07	4.96	0.43	0.64	0.59	0.00
	AT2_C	0.07	3.8	0.51	0.63	0.48	0.00
Hidrokortizon	Anj2_A	89.66	1210.53	209.3	321.13	283.14	0.025
	Anj2_B	58.71	1947.37	229.35	445.17	501.46	0.012
	Anj2_C	9	1500	211.31	406.83	430.66	0.00
	AT1_A	1.76	7.18	4.63	4.58	1.15	.200*
	AT1_B	1.72	6.46	4.59	4.63	1.03	0.167
	AT1_C	3.39	6.02	4.77	4.66	0.74	.200*
	AT2_A	0.15	4.54	0.84	1.14	1.14	0.00
	AT2_B	0.16	3.84	0.78	1.01	0.95	0.01
	AT2_C	0.11	3.95	0.57	0.88	0.89	0.001

Tüm dönemlerde anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerinin hidrokortizon ve kontrol gruplarında farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin Man-Whitney U testi sonuçları Tablo 4.3’de sunuldu.

Tablo 4.3. Hidrokortizon ve kontrol grupları arasında Man-Whitney U testi sonuçları

Parametre	Z	P
Anj2_A	-2.651	0.01*
Anj2_B	-2.462	0.01*
Anj2_C	-2.191	0.02*
AT1_A	-4.071	0.00*
AT1_B	-4.004	0.00*
AT1_C	-4.301	0.00*
AT2_A	-2.178	0.07
AT2_B	-1.488	0.24
AT2_C	-0.893	0.53

*p<0.5

Anjiotensin II ve AT1 düzeyleri tüm dönemlerde hidrokortizon grubunda deney grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$). Diğer yandan AT2 değerleri her üç dönemde de gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Hidrokortizon grubunda Anjiotensin II, AT1 ve AT2 değerlerinin dönemler arasında farklılık gösterip göstermediği Friedman ANOVA testi ile incelendi. Testin sonuçları her üç değişken için tablo 4.4’de sunuldu.

Tablo 4.4. Anjiotensin II ve AT1 ve AT2 düzeylerinin dönemler arası değerlendirilmesine ilişkin Friedman ANOVA sonuçları

Parametre	χ^2	P
Anjiotensin II	3.26	0.195
AT1	0.10	0.951
AT2	10.763	0.005*

*p<0.5

Hidrokortizon grubunda, anjiotensin II ve AT1 düzeylerinin dönemler arası karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). AT2 düzeyleri ise dönemler arasında farklılık gösterdi ($p<0.05$). AT2 parametresinin hangi dönemler arasında farklılık gösterdiğini belirlemek amacıyla Wilcoxon testi yapıldı. Wilcoxon testine ilişkin bulgular Tablo 4.5’de sunuldu.

Tablo 4.5. Hidrokortizon grubunda AT2 düzeylerine ilişkin ikili karşılaştırmalar

Dönemler	Z	P
B-A	-2.456	0.014*
C-A	-2.596	0.009*
C-B	-1.090	0.276

*p<0.5

AT2 düzeylerinin B ve C döneminde, A döneminden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p<0.05). Hidrokortizon tedavisi sonrası AT2 düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 4.5).

Kontrol grubunda anjiyotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerinin dönemler arasında farklılık gösterip göstermediği Friedman ANOVA testi ile incelendi. Testin sonuçları her üç değişken için tablo 4.6’da sunuldu.

Tablo 4.6. Kontrol grubunda Anjiyotensin II ve AT1 ve AT2 değerlerinin A, B ve C ölçümlerine ilişkin Friedman ANOVA sonuçları

Parametre	χ^2	P
Anjiyotensin II	6.1	0.05
AT1	0.00	1
AT2	1.443	0.486

Kontrol grubunda anjiyotensin II, AT1 ve AT2 değerlerinde dönemler arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Tablo 4.6).

Araştırma kapsamında AT1 ve AT2 oranları (AT1/AT2) gruplar arasında ve her bir grup içerisinde dönemler arasında karşılaştırıldı. Hidrokortizon ve kontrol grupları arasında yapılan Man Whitney U testi sonuçları tablo 4.7’de raporlandı.

Tablo 4.7. AT1/ AT2 oranlarının hidrokortizon ve kontrol grupları arasında Man Whitney U testi sonuçları

Ölçümler	Z	p
AT1_A/ AT2 _A	-0.947	0.33
AT1_B/ AT2 _B	-1.055	0.291
AT1_C/ AT2 _C	-1.866	0.062

Tüm dönemlerde elde edilen AT1/AT2 oranlarının hidrokortizon ve kontrol grupları arasında farklılaşmadığı tespit edildi (Tablo 4.7).

Ölçümler arasında her bir grup içinde oranların değişimi Friedman'ın ANOVA'sı ile incelendi ve sonuçları tablo 4.8'de raporlandı.

Tablo 4.8. AT1/ AT2 oranlarının hidrokortizon ve kontrol gruplarında dönemler arasındaki değişimine ilişkin Friedman ANOVA sonuçları

Grup	χ^2	P
Hidrokortizon	8.4	0.015*
Kontrol	0.30	0.861

*p<0.5

Kontrol grubunda dönemler arasında AT1/AT2 oranında bir değişim gözlenmezken, hidrokortizon grubunda dönemler arasında anlamlı bir farklılık saptandı (p<0.5) (Tablo 4.8). Dönemler arasında hangisinin farklılık gösterdiğine ilişkin Wilcoxon testi sonuçları A dönemine ilişkin elde edilen AT1/ AT2 oranının B ve C dönemlerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu gösterdi (p<0.5).

Prokalsitonin, CRP ve lökosit sayısına ait betimsel istatistikler ve normalliğe ilişkin Kolmonogrov-Smirnov testi yapıldı. CRP_A, WBC_A ve WBC_C dönemlerinde hidrokortizon grubunda normallik varsayımı sağlanırken diğer gruplarda sağlanmadı. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olmayan yöntem kullanıldı. Gruplar içerisinde ölçümler karşılaştırılırken ise WBC değerleri parametrik yöntemle diğer parametreler parametrik olmayan yöntemle karşılaştırıldı. Prokalsitonin, CRP ve WBC değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına ilişkin Man Whitney U testi sonuçları tablo 4.10'da sunuldu.

Tablo 4.9. Prokalsitonin, CRP ve WBC değerlerine ilişkin betimsel istatistikler

Grup		N	Min	Max	Mean	Std. Sapma	K-S
Kontrol	Prokalsitonin_A	19	0.40	100.00	15.17	26.23	0.000
	Prokalsitonin_C	19	0.30	47.54	7.41	11.63	0.000
	CRP_A	20	1.10	45.90	15.84	12.66	0.163
	CRP_C	20	1.70	28.40	10.98	8.15	0.012
	WBC_A	19	4.20	54.00	20.96	14.28	0.00
	WBC_C	20	3.90	75.80	15.41	15.32	0.00
Hidrokortizon	Prokalsitonin_A	17	.09	100	28.49	36.98	0.005
	Prokalsitonin_C	15	.06	100	13.99	27.49	0.000
	CRP_A	18	1.10	38	16.89	11.10	0.636*
	CRP_C	15	2.68	19	9.25	6.40	0.023
	WBC_A	18	4.60	31.60	14.64	8.26	0.200*
	WBC_C	16	5.50	29.90	15.66	6.97	0.200*

*p>0.20

Tablo 4.10. Prokalsitonin, CRP ve WBC parametrelerinin hidrokortizon ve kontrol grupları arasında Mann Whitney U testi sonuçları

Ölçümler	Z	P
Prokalsitonin_A	-0.460	0.646
Prokalsitonin_C	-0.503	0.615
CRP_A	-0.482	0.629
CRP_C	-0.783	0.433
WBC_A	-1.398	0.162
WBC_C	-1.242	0.214

Prokalsitonin, CRP ve lökosit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Her bir grup içerisinde A ve C dönemlerine ilişkin Wilcoxon ve t testi sonuçları tablo 4.11’de sunuldu. CRP değerinin C döneminde hem hidrokortizon hem de kontrol gruplarında A döneminden anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.5$). Prokalsitonin değerlerinin ise kontrol grubunda C döneminde A döneminden anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.5$). Diğer değişkenler açısından dönemler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 4.11. Prokalsitonin, CRP ve WBC parametrelerinin hidrokortizon ve kontrol gruplarında A ve C ölçümleri arasında karşılaştırılması

		Z/t	P
Kontrol	Prokalsitonin(A-C)	2.334	0.02*
	CRP(A-C)	2.016	0.044*
	WBC(A-C)	1.489	0.136
Hidrokortizon	Prokalsitonin(A-C)	1.293	0.196
	CRP(A-C)	2.953	0.003*
	WBC(A-C)	0.261	0.798

*p<0.5

4.3. Mortalite

28 günlük mortalite yüzdelerinin grup bazında dağılımları tablo 4.12 de sunuldu. Hidrokortizon grubundaki hastaların %70'inde 28 günlük mortalite görülürken kontrol grubundaki hastaların %35'inde görüldü. Yapılan ki kare analizi sonuçları da oranlar arasındaki farkın anlamlı olduğunu gösterdi ($X^2 = 4.912$, $p<0.05$).

Tablo 4.12. 28 günlük mortalite değerleri

Grup		Frekans	Yüzde
Kontrol	Yok	13	65
	Var	7	35
	Toplam	20	100.0
Hidrokortizon	Yok	6	30
	Var	14	70
	Toplam	20	100

Çalışma grubunda hastaların %60'ı hidrokortizon yanıtı olarak sınıflandırıldı. Hidrokortizon yanıtı ile 28 günlük mortalite değerlerine ilişkin frekans değerleri tablosu tablo 4.13'de özetlendi.

Tablo 4.13. Hidrokortizon yanıtlılığı ile 28 günlük mortalite çapraz tablosu

		Mortalite 28 gün		Toplam
		Yok	Var	
Yanıtssız	Frekans	3	5	8
	Yüzde	37.5%	62.5%	100.0%
Yanıtlı	Frekans	4	8	12
	Yüzde	33.3%	66.7%	100.0%

Hidrokortizon grubunda yer alan hastaların 10'u hidrokortizon yanıtlı 8'i yanıtssız olarak sınıflandırdı. Hidrokortizon yanıtlı grubun %67'sinde 28 günlük mortalite gözlenirken yanıtssız grubun %62.5'inde 28 günlük mortalite gözlemlendi. 28 günlük mortalite ve hidrokortizon yanıtlılığı ilişkisini test etmek amacıyla Fisher'in Exact testi kullanıldı ve sonuçlar değişkenler arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi ($p>0.05$) (Tablo 4.13). Anjiotensin II, AT1 ve AT2 düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki incelendi ve anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

4.4. Hemodinamik parametrelere ilişkin bulgular

Araştırma kapsamında kan örneklerinin alındığı dönemlerde devamlı kardiyak output ölçüm yöntemi ile hemodinamik parametreler (OAB, CI, SVRI, SVI, CPI, DPmax) ölçülerek kaydedildi. Hidrokortizon ve kontrol grubu için tüm dönemdeki verilere ilişkin betimsel istatistikler ve fizyolojik normal değerleri tablo 4.14'de verildi.

Her iki grupta da OAB, CI, KAH ölçümlerine ilişkin ortalamalar fizyolojik normal sınırlar içerisinde yer almaktaydı. CPI ölçümlerine ilişkin kontrol grubu ortalamalarının ve hidrokortizon grubu A dönemi ortalamasının fizyolojik normal sınırlarda olduğu gözlenmektedir. Hidrokortizon grubunda B ve C dönemlerinde ise tek örneklem t testi sonuçları gözlenen ortalamalar fizyolojik üst sınır değeri olan 0.7 W/m^2 'den anlamlı düzeyde farklılaşmamaktaydı ($p>0.05$). Benzer şekilde her iki grupta SVI ölçümlerine ilişkin yapılan ölçüm ortalamalarının fizyolojik alt sınır olan 40 ml/m^2 'den anlamlı düzeyde daha düşük olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

Tablo 4.14. OAB, CI, SVRI, SVI, CPI, DPmax, KAH ölçümlerine ilişkin betimsel istatistikler

Grup	N	Min	Max	Ortalama	S_Sapma	N.D
Kontrol	OAB_A	19	42	96	67.00	15.11
	OAB_B	19	45	94	69.95	14.13
	OAB_C	19	53	110	73.58	13.72
	CI_A	19	1.57	8.80	3.66	1.68
	CI_B	19	2.23	5.50	3.52	1.03
	CI_C	18	2.09	6.70	3.86	1.51
	SVI_A	19	15	74	40	16.54
	SVI_B	19	20	69	40.79	12.19
	SVI_C	18	12	99	37.39	18.79
	SVRI_A	19	509	3197	1622.00	762.94
	SVRI_B	19	645	2550	1643.00	601.73
	SVRI_C	18	632	2481	1537.06	567.32
	DPmax_A	19	243	2202	963.68	556.22
	DPmax_B	19	367	1968	1042.84	453.27
	DPmax_C	18	396	2978	1151.78	753.61
	CPI_A	19	0.30	1.01	0.54	0.20
	CPI_B	19	0.32	1.06	0.54	0.17
	CPI_C	18	0.24	1.55	0.61	0.32
	KAH_A	19	60	136	94.63	22.9
	KAH_B	19	61	133	89.00	20.08
	KAH_C	19	59	132	95.53	23.59
Hidrokortizon	OAB_A	18	39	100	62.39	13.25
	OAB_B	16	28	99	69.06	19.46
	OAB_C	16	46	102	73.38	15.50
	CI_A	16	2.09	5.50	3.84	1.07
	CI_B	17	2.30	8.10	4.37	1.63
	CI_C	15	2.18	5.52	4.08	1.19
	SVI_A	16	22	55	38.19	6.97
	SVI_B	17	22	83	40.47	14.34
	SVI_C	15	24	73	42.93	16.24
	SVRI_A	15	685	3008	1413.91	688.84
	SVRI_B	17	590	2750	1333.85	641.8
	SVRI_C	15	739	2639	1398.09	541.82
	DPmax_A	16	249	1508	733.94	337.94
	DPmax_B	17	222	1439	701.59	301.40
	DPmax_C	15	290	1462	791.67	371.70
	CPI_A	16	0.25	2.60	0.67	0.54
	CPI_B	17	0.24	3.62	0.80	0.78
	CPI_C	15	0.33	1.43	0.71	0.31
	KAH_A	18	66	134	100.72	18.92
	KAH_B	17	77	126	100.65	15.46
	KAH_C	16	55	135	97.88	19.63

SVRI ölçümlerine ilişkin tek örneklem t testi sonuçlarına göre ise kontrol grubunda ortalamaların fizyolojik alt sınır olan 1700 dyns.cm⁵.m²'den anlamlı düzeyde daha düşük olmadığı gözlemlendi (p>0.05). Hidrokortizon grubunda ise A ve B dönemlerine ilişkin ortalamalar fizyolojik alt sınır olan 1700 dyns.cm⁵.m²'den anlamlı düzeyde daha

düşük gözlenirken ($p<0.05$) C dönemine ilişkin ortalama değeri fizyolojik alt sınırdan anlamlı düzeyde farklılaşmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Benzer şekilde DPmax ölçümlerine ilişkin ortalamalar kontrol grubunda fizyolojik sınır değerleri arasındaydı. Hidrokortizon grubunda ise yapılan tek örneklem t testi sonuçlarına göre A ve B dönemlerine ilişkin ortalamalar fizyolojik alt sınır olan 900 Hg/s'den anlamlı düzeyde daha düşük gözlenirken C dönemine ilişkin ortalama değeri fizyolojik alt sınırdan anlamlı düzeyde farklılaşmadı. Bu durum hidrokortizon tedavisinin SVRI ve DPmax değerlerinin normal fizyolojik değerlere çekilmesini sağladığını göstermektedir. (tablo 4.14)

NA infüzyon hızının gruplara göre betimsel istatistik ve normallik testleri sonuçları tablo 4.15'de sunuldu.

Tablo 4.15. NA infüzyon hızı (mg/sa)

		N	Min	max	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	K-S P
Kontrol	NA.inf.hızı A	20	.16	1.60	0.69	.39536	0.58	0.062
	NA.inf.hızı B	20	.24	1.60	0.71	.38653	0.65	0.003
	NA.inf.hızı C	20	.16	2.40	0.72	.53222	0.56	0.009
Hidrokortizon	NA.inf.hızı A	18	.80	3.60	2.08	.72967	2	0.200*
	NA.inf.hızı B	18	1.20	4.00	2.08	.61953	2	0.000
	NA.inf.hızı C	18	1.00	4.00	1.76	.76549	1.6	0.003

NA infüzyon hızına ilişkin ölçümlerin hidrokortizon ve kontrol grupları arasında farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin Man-Whitney U testi sonuçları tablo 4.16'da sunuldu.

Tablo 4.16. Hidrokortizon ve kontrol grupları arasında NA infüzyon hızlarının karşılaştırılmasına ilişkin Man-Whitney U testi sonuçları

Ölçüm	Z	P
NA.inf.hızı A	-4.915	0.000*
NA.inf.hızı B	-5.168	0.000*
NA.inf.hızı C	-4.488	0.000*

* $p<0.05$

NA infüzyon hızı hidrokortizon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 4.16) NA infüzyon hızının hidrokortizon ve kontrol gruplarında her bir grup için dönemler arasında farklılaşıp farklılaşmadığı Friedman'ın ANOVA testi ile incelendi. Sonuçlar tablo 4.17'de raporlandı.

Tablo 4.17. NA infüzyon hızı A, B ve C ölçümlerine ilişkin Friedman'ın ANOVA testi sonuçları

Grup	Z	P
Hidrokortizon	14.508	0.001*
Kontrol	2.094	0.351

* $p<0.05$

Kontrol grubunda NA infüzyon hızı dönemler arasında farklılaşmadı. Hidrokortizon grubunda NA infüzyon hızının dönemler arasında farklılaştığı görüldü. Hangi ölçümler arasında farklılaştığını incelemek için Wilcoxon testi yapıldı. Wilcoxon testi sonucunda A ve B dönemleri arasında anlamlı bir farklılık görülmezken ($p>0.05$) C döneminde A ve B dönemlerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Sepsis ve septik şok tüm dünyada yoğun bakımlarda major mortalite sebeplerinden biridir. Patofizyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte multifaktoriyeldir ve bir çok inflamatuvar mediator suçlanmıştır. Septik şok belirgin hipovolemi, hücre dışı sıvı hacmi azalması, azalmış kardiyak debi, düşük arteriyel kan basıncı ve azalmış sistemik vasküler direnç ile karakterizedir. Septik şokta dolaşımdaki çeşitli vazoaktif maddelerin salınımı, karmaşık bir nörohumoral yanıtı tetikler (33). RAAS aktivasyonu da deneysel ve klinik çalışmalarda sepsis patofizyolojisinde aktive olduğu gösterilen yollardan biridir (30–32). RAAS aktivasyonu, böbrek (35), akciğer (36,37) hasarına ve organ disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olan oksidatif stres ve endotelial disfonksiyona (38) katkıda bulunur.

Septik şokta etkili dolaşım hacmi ve arteriyel kan basıncı restorasyonunda dört ana mekanizma yer alır (34). Bu mekanizmalar;

- sempatik sinir sistemi aktivasyonu,
- posterior hipofiz bezinden arjinin vazopresinin salınımı,
- kalbin atriyumundan atriyal ve serebral natriüretik peptit sekresyonunun inhibisyonu
- jukstaglomerüler hücrelerden renin sekresyonunun artmış plazma anjiyotensin II seviyeleri ve adrenal korteksten artmış aldosteron salgısı ile sonuçlanmasıdır (34).

Araştırmamızın primer amacı hidrokortizon tedavisi gereken (katekolamin yanıtsız) ve gerekmeyen (katekolamin yanıtı) septik şoklu hastalarda plazma anjiyotensin II, AT1 ve AT2 düzeylerini karşılaştırmak, aynı zamanda vazopressör direnci olan hastalarda hidrokortizon tedavisinin anjiyotensin II, AT1 ve AT2 düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmektir. Bu amaç kapsamında tedavinin belirli dönemlerinde anjiyotensin II, AT1 ve AT2 değerleri kontrol ve hidrokortizon grupları arasında karşılaştırıldı. Anjiyotensin II ve AT1 düzeyleri tüm dönemlerde hidrokortizon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer yandan AT2 değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Doerschug ve arkadaşlarının şiddetli sepsisli 30 hastayla yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, sepsiste renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonunun mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkisi incelenilmiştir. Sepsis hastalarına ek olarak, ilaç almayan 10 sağlıklı gönüllü üzerinde çalışılmıştır. Beş dakika indüklenmiş önkol iskemisinden sonra tenar mikrovasküler hemoglobinin oksijen saturasyonundaki artış oranı ve reaktif

hiperemi sırasında dokuya mikrovasküler hemoglobin girişı değerlendirilmiştir. Organ yetmezliğinin gelişmesinden 24 saat sonra tüm denekler incelenmiş; 24 saatlik resüsitasyonun ardından, septik deneklerde Anjiyotensin II ve plazma renin aktivitesi (PRA) yükseldiği ve yükselme derecesinin, reaktif hiperemi sırasında mikrovasküler reoksijenasyon oranı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Erken RAAS mediyatörleri, mikrovasküler disfonksiyon ile korelasyon göstermiştir. Erken anjiyotensin II yksekligi ayrıca sepsisin ilk gününde geręekleřen organ yetmezliğinin derecesiyle de korelasyon göstermiştir. Klinik olarak ağır sepsiste dolaşımdaki RAAS mediyatörlerinin düzeyinin artmış olduğu bulunmuştur. Ek olarak, septik hastalarda RAAS aracıları ile mikrovasküler disfonksiyon, organ yetmezliği ve mortalite arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (32).

Suzuki ve ark'nın 2002'de yayımlanan; 200'e yakın çalışmanın incelendiği derlemesinde, Angiotensin II'nin hemodinami ve vasküler geçirgenliğin değiştirilmesi, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, lökositler için kemotaksi, vasküler perisitlerin aktivasyonu, hücreSEL büyüme ve matriks sentezi yoluyla onarım üzerinde etkili olan çok fonksiyonlu özellikleri gözden geçirilmiştir. Sunulan kanıtlar RAAS'ın enflamatuar yanıtta anahtar bir unsur olabileceğini düşünmeye izin vermektedir. Enflamatuar onarıcı süreç genellikle yararlı bir amaca hizmet eder, ancak RAAS'ın enflamatuar yanıtta aşırı aktivasyonunun hücreSEL disfonksiyon ve hasarla sonuçlanabileceği kanısına varmışlardır (43).

Literatürdeki yayımların çoğunluğu RAAS aktivasyonunu kötü prognozla ilişkilendirmekle birlikte aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır ve bu konu hala tartışmalıdır. Dolaşımdaki endotoksinler septik şokta vazopleji gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bizim alışmamızda sepsisin ciddiyeti ve endotoksemi şiddetinin biyobelirteci olarak tedavinin belli günlerinde beyaz ke, prokalsitonin ve crp düzeyleri bakıldı, gruplar arasında bu değerler arasında farklılık gözlenmedi. Hipotansiyon patofiziolojisindeki diğer faktörlerin her iki grupta benzer olması, hidrokortizon grubunda daha şiddetli olan vazoplejiinin nedeni olarak; bu grupta kontrol grubundan büyük ölçüde yüksek seyreden anjiyotensin II düzeylerini ön plana çıkarmıştır.

Benzer şekilde, önceden var olan hipertansiyon, diyabet ve koroner hastalığı artmış RAAS aktivitesi ile ilişkilidir ve şüphesiz klinik sepsiste komorbid durumlardır. Ancak her iki çalışma grubumuzda da benzer oranda vasküler hastalık için risk faktörleri vardı ve yine her iki grupta da vazoaktif ilaç kullanımı vardı. Katekolamine yanıtsız, vazopleji durumunun RAAS aktivasyonuna katkıda bulunduğunu savunarak

hidrokortizon grubunda anjiyotensin II ve AT1 düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık iki kat arttığı tespit edildi. Bu durumun (RAAS aktivasyonu) sepsis ciddiyeti ve prognoz konusunda öngörü sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Konuyla ilgili daha fazla insan çalışması yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Zhang ve arkadaşlarının ciddi sepsisli (septik şok dahil) 58 hastada yaptıkları çalışmada, tedavinin birinci ve üçüncü günlerinde alınan numunelerde anjiyotensin II, AT1 ve AT2 düzeyleri bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama SOFA skoru 6 olarak bulunmuş ve hastalar sağkalımına göre mortalite gelişenler ve sağkalanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrılmıştır. AT1 ve AT2 düzeyleri gruplar ve ölçümler arası farklılık göstermezken mortalite grubunda tedavinin 3. gününde anjiyotensin II düzeyinde anlamlı düşüş saptanmış ve bu durum mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (164).

Bizim çalışmamızın verileri bu sonuçla uyumsuzdur. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında her iki grupta da AT1 ve AT2 düzeylerinin ortalama değeri birbirine yakınken bizim çalışmamızda her iki grupta da ortalama AT1 düzeyi AT2 düzeyinden anlamlı olarak yüksekti. Bizim çalışmamızda her iki gruptaki anjiyotensin II düzeyinin ortalama değeri Zhang ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalama değerden de yüksekti.

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar vazodilatör ilaç kullanımı olan ve olmayan sepsis ve septik şok hastalarından oluşan bir heterojeniteye sahipti. Aynı zamanda Zhang ve ark.'nın çalışmasında sepsis ve septik şok tanısı SIRS kriterleri başta olmak üzere eski tanımlama ve tanı kriterlerine göre konulurken bizim çalışmamızda tanımlar sepsis-3 tanımları ve tanı kriterlerine göre konuldu. Ayrıca Zhang ve ark.'nın septik şok olarak tanımladığı hasta gruplarının bir kısmı sepsis-3 tanımlamalarına göre septik şok tanı kriterlerini sağlamamaktadır, bu nedenle de hasta grupları hemodinamik parametreler ve vazodilatör ilaç ihtiyacı açısından daha hafif klinik profile sahiptir. Bizim çalışmamızda hidrokortizon grubundaki hastaların ortalama SOFA skoru 13, kontrol grubunda 11 iken, Zhang ve ark.'nın çalışmasında ortalama skor 6 idi. Çalışmamızda kontrol ve hidrokortizon gruplarının her ikisinde de septik şoklu hastalar yer almaktaydı ve her iki grupta da hidrokortizon gereksinimine kadar aynı başlangıç resüstasyonu gerçekleştirildi. Bu bağlamda, iki çalışma arasında bazal anjiyotensin II düzeyindeki farklılıklar klinik ciddiyete, kullanılan vazodilatör ilaçların anjiyotensin II düzeyini artırıcı etkisine veya kullanılan ELİSA kitlerinin farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Ullian'ın 1998'de kortikosteroidlerin vasküler tonusun düzenlenmesindeki rolünü incelediği derlemede; incelenen birçok yayında glukokortikoidlerin anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisini arttırdığına dair tutarlı kanıtlar sunulmuştur. Ayrıca bir

çok hayvan çalışmasından kortikosteroidlerin anjiyotensin II reseptörlerini up-regüle ettiğine dair sonuçlar sıralanmıştır. Reseptör affinitesini etkilemeden sadece reseptör yoğunluğunu arttırdığı ve kortikosteroidlerin indüklediği yoğunluk artışının özellikle AT1 reseptörleri üzerinde olduğu bulunmuştur (165).

Bizim çalışmamızda hidrokortizon uygulamasından sonra noradrenalin infüzyon hızında %20'den fazla azalma olması hidrokortizon yanıtı olarak sınıflandırıldı ve buna göre hastaların %60'ı hidrokortizon yanıtı olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar; Ullian'ın derlemesiyle paralel olarak kortikosteroidlerin anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisini arttırdığı yönünde değerlendirilebilir. Diğer yandan bizim sonuçlarımız Ullian'ın derlemesinde kortikosteroidlerin AT1 up-regülasyonu yaptığına dair bulguları desteklememektedir. Angiotensin II vazokonstriktör etkilerini AT1 üzerinden gerçekleştirmektedir (166), ancak incelemenin yapıldığı 1992'de AT2 reseptörlerinin işlevi tam olarak belirlenmemiştir, ve bu konu günümüzde yeni yeni araştırma konusu olmaktadır. Bazı araştırmalar AT2 stimülasyonunun; AT1'in kan basıncı regülasyonu, inflamasyon ve hücre büyümesi üzerindeki etkilerine karşı koyabileceğini öne sürmektedir (39). Gerçekten de, AT2 reseptörlerine anjiyotensin II bağlanması vazodilatasyon ve sistemik vasküler direncin azalması ile sonuçlanır (42).

Ayrıca Ullian'ın derlemesiyle olan küçük farklılıklar, derlemenin büyük kısmını hayvan çalışmalarının oluşturması ve hayvanlarda AT1 ve AT2 reseptör dağılımının insanlardakine oranının belirsiz olmasıyla da açıklanabilir. Bizim çalışmamızda her iki grupta anjiyotensin II, AT1 ve AT2 değerlerinin üç dönem arasındaki değişimi incelendi. Kontrol grubunda anjiyotensin II, AT1 ve AT2 değerleri üç dönem arasında farklılık göstermezken hidrokortizon grubunda hidrokortizon tedavisi sonrası yapılan B ve C dönemlerinde AT2 düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Bu sonuçlara dayanarak; kortikosteroidlerin vazokonstriksiyona bir diğer katkısını; AT2 düzeylerinin azalmasıyla, AT2'nin AT1'e karşı etkilerini azaltarak gerçekleştirebileceği kanaatindeyiz. AT1/AT2 oranının vasküler tonusa etkisinin daha fazla insan çalışmasıyla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Siragy ve arkadaşlarının 2002'de yayımlanan derlemesinde AT2'nin etki mekanizmasıyla ilgili çalışmalar taranmıştır. AT2 reseptör stimülasyonu, bradikinin, nitrik oksit (NO) ve siklik guanozin 5-monofosfat üretiminin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Derlemedeki çalışmaların genel sonucu AT2 reseptörünün, anjiyotensin II'nin AT1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen vazokonstriktör etkisini dengelediği yönündedir. Bazı ön kanıtlar ayrıca anjiyotensin II'nin AT2 reseptörünün

aracılık ettiği olası bir natriüretik etkisini düşündürmektedir. Siragy ve arkadaşları bu araştırmalarından elde ettikleri bilgiler ışığında gelecekte AT2 reseptörünün hipertansiyon için terapötik bir hedef olabileceği düşüncesindedirler (167).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Siragy ve arkadaşlarının derlemesindeki bulgularla paralellik göstermektedir. Yukarıda tartışıldığı üzere bizim çalışmamızda hidrokortizon tedavisi sonrası görülen AT2 reseptör düzeyindeki azalmanın hastalarda noradrenalin ihtiyacında gözlenen düşüşün temel mekanizması olduğu kanaatindeyiz. Hidrokortizon tedavisi ile angiotensin II ve AT1 düzeyi değişmezken AT2'nin karşıt etkinliğindeki azalma sayesinde anjiotensin II'nin vazokonstüksiyon etkinliğinin artmış olduğunu düşünüyoruz. Siragy ve arkadaşlarının hipertansiyon tedavisinde AT2'nin gelecekteki rolü konusundaki görüşüne benzer şekilde biz de septik şokta görülen katekolamine dirençli hipotansiyonun tedavisinde AT2'nin terapötik bir hedef olabileceği kanaatindeyiz. Bununla ilgili literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vincent ve arkadaşları; septik şokun sıklığı ve mortalitesi hakkında Avrupa, ABD ve Kanada'da 2005-2018 tarihleri arasında yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen verileri araştırmıştır. Bu verilerden septik şok sıklığını ve 28 günlük septik şok mortalitesini tahmin etmek için analizler yapılmıştır. 15 yaş üzeri yetişkin hastaları kapsayan çalışmalar değerlendirilmiştir. Gözlemsel olmayan çalışmalar, belirli hastalık gruplarındaki veya diğer özellikli popülasyonlardaki hasta çalışmaları araştırma kapsamının dışına tutulmuştur. Literatür araştırmasında, 6291 yayın taranmış 71'i çalışmaya dahil edilmiştir. Verilerin çoğunluğu Sepsis-3 dışında herhangi bir kriterin septik şoku tanımlamak için kullanıldığı çalışmalardan elde edilmiştir. Bu derlemede; tanı ölçütlerinin tanımlanmasında ve uygulanmasındaki değişkenliğin yanı sıra, ortamlar ve ülkeler arasında tedavi ve bakımdaki farklılıklardan dolayı yüksek heterojenlik düzeyi taşımaktadır. Sistematik derleme sonucu YBÜ'ne başvuran hastalarının yaklaşık %10'unun septik şok olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen önceki konsensus kriterlerine kıyasla kullanılan daha dar tanımın bir sonucu olarak, Sepsis-3 kriterleri kullanılarak değerlendirilen popülasyonlarda bu oran %7 olarak raporlanılmıştır. Ortalama mortalite yoğun bakım ünitesinde % 37.3 ve hastanede % 39.0 olarak bulunmuş, 28. gündeki tahmini ölüm oranı % 36.7 olarak bulunmuştur. Septik şok Sepsis-3 kriterleri ile teşhis edildiğinde YBÜ ve hastane mortalite oranları sırasıyla % 51.9 ve % 52.1'e yükselmiştir. Yoğun bakım ünitesinde ve hastanede 28 günde mortalite tahminleri, Avrupa popülasyonlarında Kuzey Amerika popülasyonlarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Yoğun bakım, hastane ve 28 günlük mortalite için tahminler çok merkezli çalışmalarda tek merkezli çalışmalara göre daha yüksek raporlamıştır (168).

Vincent ve arkadaşlarının yaptığı bu meta-analizde; yoğun bakım ünitelerinde ve YBÜ ilişkili ve hastane mortalitesinde septik şok sıklığının yakın tarihli bir değerlendirmesi yapılmıştır. Bu meta-analizde 15 yaş ve üzeri bir hasta popülasyonu üzerinde çalışılmışken bizim dahil etme kriterlerimiz 18 yaş ve üzeri olmasına rağmen çalışma grubumuzda minimum yaş 40 idi. Bizim çalışmamızda hastalara sepsis ve septik şok tanıları Sepsis-3 kriterlerine göre konuldu. Çalışmamızda; kontrol grubunda 28 günlük mortalite %35, hidrokortizon grubunda %70 olarak gözlemlendi. Hidrokortizon grubu özellikli bir hasta popülasyonunu kapsadığından mortalite oranlarını literatürle kıyaslayamadık. Kontrol grubumuzda gözlenen mortalite oranı Vincent ve arkadaşlarının meta-aanalizindeki ortalama ile benzerdi, hatta Sepsis-3 kriterlerinin kullanıldığı düşünülürse bizim mortalite oranımızın beklenenden daha düşük olduğu düşüncesindeyiz.

Groeneveld ve arkadaşlarının septik şoklu 42 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada septik şokta periferik vasküler direncin prognozla ilişkisi incelenmiştir. Septik şok sonrası iyileşen 21 kişi grup 1, mortaliteyle seyreden 21 kişi grup 2 olarak sınıflandırılmış; başlangıç hemodinamik ve metabolik değişkenler gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Hemodinamik ölçümler radyal veya femoral arterdeki bir kateter ile termodilüsyon pulmoner arter kateteriyle; elektrokardiyogram, arteriyel kan basıncı ve pulmoner arteriyel basıncının sürekli kaydı yoluyla gerçekleştirilmiştir. Kardiyak output, termodilüsyon yöntemiyle 3 enjeksiyondan sonra elde edilen değerlerin elektronik ortalaması alınarak ölçülmüştür. Aynı anda elde edilen hemodinamik değişkenler; OAB ve ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP) kullanılarak $SVRI = (MAP - CVP) / CI \times 80$ dynessec.cm⁵.m² formülü ile SVRI hesaplaması gerçekleştirilmiştir. Septik şokun ilk 12 saati içinde başlayarak, en az 3 tam hemodinamik ölçüm yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

CI, OAB ve SVRI arasındaki ilişkiler iki grup arasında karşılaştırılmış CI'nın ortalama değeri her iki grupta benzer çıkmış fakat ortalama arter basıncı ve sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI) grup 1 de grup 2'den anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Groeneveld ve arkadaşları bu sonuçlara dayanarak septik şokta mortaliteyle seyreden hastaların CI azaldığında vasküler direnci arttırmak için daha az yeteneğe sahip olduklarını düşünmüşlerdir. Septik şoktan ölen hastalarda periferik vasküler yetmezliğin önemli bir belirleyici olduğu sonucuna varmışlardır (169).

Bizim çalışmamızda kan örneklerinin alındığı dönemlerde minimal invazif devamlı kardiyak output ölçüm yöntemi ile hemodinamik parametreler (OAB, CI, SVRI, SVI, CPI, DPmax) ölçülerek kaydedildi. Her iki grupta OAB, CI, SVI, CPI fizyolojik sınırlardaydı.

Groeneveld ve arkadaşlarının araştırmasından farklı olarak; bizim çalışmamızda resüsitasyon protokolümüzün OAB>65 mmHg olacak şekilde planlandığı göz önünde bulundurulduğunda OAB değerlerinin gruplar arası farklı olmayışı şaşırtıcı değildir. Bizim hastaları gruplandırmamızın temeli aynı OAB değerinin elde edilebilmesi için gereken tedavideki farklılıktı. Hidrokortizon grubunda vazoaaktif ilaç kullanımı anlamlı ölçüde yüksekti ve kortikosteroid kullanımı vardı. Biz tedavi ve prognozdaki bu farklılığın minimal invaziv devamlı kardiyak output ölçümlerindeki hemodinamik parametrelere nasıl yansıdığını inceledik.

Groeneveld ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlarla benzer şekilde bizim çalışmamızda kontrol grubunda SVRI ortalamasının her üç ölçümde fizyolojik sınırlara yakın olduğu gözlenirken, hidrokortizon grubunda A ve B dönemlerine ilişkin ortalamalar fizyolojik alt değerden daha düşüktü, C dönemine ilişkin ortalama değerse fizyolojik alt sınırdan anlamlı düzeyde farklılaşmadı. SVRI değerlerinin C döneminde normal fizyolojik değerlere yaklaşması yukarıda tartışılan hidrokortizonun anjiyotensin II ve AT2 üzerinden gerçekleştirdiğini düşündüğümüz vazoplejideki iyileştirici etkisiyle örtüşmekte ve bununla ilgili kanıtlarımızı güçlendirmektedir.

Son olarak Groeneveld ve arkadaşlarının bulgularıyla benzer şekilde; bizim çalışmamızda da elde edilen veriler, katekolamine dirençli olan kötü prognozlu grubun kardiyak endekse bakılmaksızın periferik vasküler tonusta bir defekti olduğunu düşündürmektedir.

Sepsiste periferik vasküler tonustaki defektin hipotansiyonun mekanizmasındaki rolü ve bunun patofizyolojisindeki etkenlerin daha fazla çalışmayla araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anjiotensinin II ve AT1, AT2 reseptörlerinin septik şok (katekolamine yanıtı) ve dirençli septik şoktaki (katekolamine yanıtsız) rolüyle, hidrokortizon gereksinimi ve tedavisinin dirençli septik şokta yerini ve Anjiotensinin II, AT1 ve AT2 üzerine etkisini belirleyebilmek için yaptığımız çalışmada;

- Plazma anjiotensin II ve AT1 düzeylerinin katekolamine yanıtsız septik şoklu yani hidrokortizon tedavisi gereken ve uygulanan hastalarda daha yüksek seyretmesi,
- Hidrokortizon tedavisi sonrası, anjiotensin II'nin kan basıncı regülasyonundaki etkilerine aracılık ettiği öne sürülen AT1 ve AT2 reseptörlerinden, vazokonstriksiyondan sorumlu olan AT1 düzeylerinde değişiklik olmazken, vazodilatasyon oluşturan AT2 düzeyinde azalma görülmesi,
- Eş zamanlı yapılan minimal invaziv devamlı kardiyak output monitorizasyonunda, SVRI'nın katekolamine yanıtsız refrakter şoklu hastalarda düşük seyrederken, bu hastalara kortikosteroid tedavisi uygulanmasının ardından SVRI da anlamlı artış gözlenmesi,

plazma anjiotensin II ve AT1 düzeylerinin katekolamine yanıtsız septik şokta vazoplejinin ve dolayısıyla prognozunu değerlendirmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür, hidrokortizon tedavisi sonrası gözlenen kan basıncı artışından AT2 düzeylerindeki azalmanın sorumlu olabileceği bu nedenle AT2 üzerine etkili ilaçların geliştirilmesinin, katekolamine yanıtsız septik şok hastalarında vazoplejinin tedavisinde umut vaad edebileceği, son olarak vazoplejinin takibinde minimal invazif devamlı kardiyak output monitorizasyonu ile ölçülen SVRI'nın kullanılabileceği kanısındayız. Ancak çalışmamızda çok dar spektruma sahip bir hasta popülasyonu ve maddi kaynakların yetersizliği nedeniyle hasta sayısı sınırlıydı; bu konuda daha büyük bir hasta popülasyonu ile yapılacak daha fazla araştırılmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis” [1]. Intensive Care Medicine. 2006.
2. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. Crit Care Med. 2003;
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;
4. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-Réa network. Am J Respir Crit Care Med. 2003;
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med. 2002;
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016.
7. Annane PD, Bellissant PE, Cavaillon JM. Septic shock. In: Lancet. 2005.
8. Artero A, Zaragoza R, Miguel J. Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock. In: Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer. 2012.
9. Nevieri R, Parsons PE, Finlay G. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. UpToDate. 2016.
10. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. JAMA - J Am Med Assoc. 2017;
11. Angus DC, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine. 2013.
12. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015;
13. Kelley, Mark A. Manaker, Scott. Finlay, Geraldine. Predictive scoring systems in the intensive care unit. Up-To-Date. 2016.
14. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis.

- Current Opinion in Infectious Diseases. 2007.
15. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*. 2010.
 16. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001;
 17. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009.
 18. O'Brien XM, Biron BM, Reichner JS. Consequences of extracellular trap formation in sepsis. *Current Opinion in Hematology*. 2017.
 19. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: Endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Federation Proceedings*. 1987.
 20. van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: Mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock*. 1995.
 21. Pruitt JH, Copeland EM, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock*. 1995.
 22. Bone RC. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996;
 23. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: Failure of host defense homeostasis. *Critical Care Clinics*. 1989.
 24. Pugin J. Recognition of Bacteria and Bacterial Products by Host Immune Cells in Sepsis. In 1996.
 25. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The Cardiovascular Response of Normal Humans to the Administration of Endotoxin. *N Engl J Med*. 1989;
 26. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000.
 27. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001;
 28. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *New England Journal of Medicine*. 2000.
 29. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in

- cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007.
30. Schaller MD, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Angiotensin II, vasopressin, and sympathetic activity in conscious rats with endotoxemia. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1985;
 31. Tamion F, Le Cam-Duchez V, Menard JF, Girault C, Coquerel A, Bonmarchand G. Erythropoietin and renin as biological markers in critically ill patients. *Crit Care*. 2004;
 32. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care*. 2010;
 33. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: A review. *Crit Care Med*. 2012;
 34. Rolih CA, Ober KP. The endocrine response to critical illness. *Med Clin North Am*. 1995;
 35. Du Cheyron D, Lesage A, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Hyperreninemic hypoaldosteronism: A possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2003;
 36. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;
 37. Klein N, Gembardt F, Supé S, Kaestle SM, Nickles H, Erfinanda L, et al. Angiotensin-(1-7) protects from experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2013;
 38. Lund DD, Brooks RM, Faraci FM, Heistad DD. Role of angiotensin II in endothelial dysfunction induced by lipopolysaccharide in mice. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2007;
 39. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: Focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides*. 2011.
 40. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system - An endocrine and paracrine system. In: *Endocrinology*. 2003.
 41. Larkin JE, Frank BC, Gaspard RM, Duka I, Gavras H, Quackenbush J. Cardiac transcriptional response to acute and chronic angiotensin II treatments. *Physiol Genomics*. 2004;
 42. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *Journal of Internal Medicine*. 2008.

43. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2003.
44. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Molecular Medicine*. 2010.
45. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZLS. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res*. 2011;
46. Piagnerelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2003.
47. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Vincent JL, Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2003.
48. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009.
49. Coopersmith CM, Stromberg PE, Michael Dunne W, Davis CG, Amiot DM, Buchman TG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *J Am Med Assoc*. 2002;
50. Marshall JC, Watson RWG. Apoptosis in the Resolution of Systemic Inflammation. In 1997.
51. Schefold JC, Hasper D, Reinke P, Monneret G, Volk HD. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2008.
52. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003.
53. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000.
54. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;
55. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001;
56. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Critical Care*

- Medicine. 1997.
57. Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: Mechanisms and therapeutic implications. *European Heart Journal*. 1999.
 58. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*. 1999;
 59. Epstein FH, Parrillo JE. Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 1993.
 60. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*. 1995;
 61. Nevieri R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;
 62. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003.
 63. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*. 1987;
 64. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. In: *Critical Care Medicine*. 1993.
 65. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: The role of the gut. *Shock*. 2001;
 66. Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock*. 1998;
 67. Lacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. In: *Critical Care Medicine*. 2009.
 68. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Critical Care Medicine*. 2003.
 69. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;
 70. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill

- patients. *Intensive Care Med.* 2016;
71. Theerawit P, Petvicharn CN, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The correlation between arterial lactate and venous lactate in patients with sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med.* 2018;
 72. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of Prokalsitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006;
 73. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum Prokalsitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med.* 2009;
 74. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care.* 2018;
 75. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine.* 2017.
 76. Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *J Am Med Assoc.* 2001;
 77. Schmidt GA, Mandel J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults*****. Up To Date. 2016;
 78. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;
 79. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;
 80. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;
 81. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic

- inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;
82. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying estimates of sepsis mortality using death certificates and administrative codes - United States, 1999-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;
 83. Perl TM, Dvorak L, Wenzel RP, Hwang T. Long-term Survival and Function After Suspected Gram-negative Sepsis. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;
 84. Nesseler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Mallédant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: A follow-up observational study. *Intensive Care Med*. 2013;
 85. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019.
 86. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;
 87. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Prokalsitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter Prokalsitonin monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017;
 88. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;
 89. Klein Klouwenberg PMC, Frencken JF, Kuipers S, Ong DSY, Peelen LM, Van Vught LA, et al. Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;
 90. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;
 91. O'Brien JM, Lu B, Ali NA, Martin GS, Aberegg SK, Marsh CB, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2007;
 92. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in

- patients with malignancy. *Chest*. 2006;
93. Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2009;
 94. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest*. 1992;
 95. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis*. 1983;
 96. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2006;
 97. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med*. 2012;
 98. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2014;
 99. Effect of High-Dose Glucocorticoid Therapy on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis. *N Engl J Med*. 1987;
 100. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. 2011;
 101. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med*. 1980;
 102. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;
 103. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017.
 104. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;
 105. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al.

- Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;
106. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;
 107. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med.* 2017;
 108. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med.* 2015;
 109. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, Danner RL, et al. Prokalsitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;
 110. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;
 111. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;
 112. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;
 113. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine.* 2014.
 114. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ (Online).* 2014.
 115. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Medicine.* 2015.
 116. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart

- MA, et al. Association between initial fluid choice and subsequent in-hospital mortality during the resuscitation of adults with septic shock. *Anesthesiology*. 2015;
117. Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014;
 118. L. J, S. J, M. Z, Z. Z, Y. M. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014.
 119. Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;
 120. Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, Mann BA, Carlbom DJ, Hough CL, et al. Physician variation in time to antimicrobial treatment for septic patients presenting to the emergency department. *Crit Care Med*. 2017;
 121. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011;
 122. Septimus EJ, Coopersmith CM, Whittle J, Hale CP, Fishman NO, Kim TJ. Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP-1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2017;
 123. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. In: *Intensive Care Medicine*. 2018.
 124. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *C Open*. 2016;
 125. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med*. 2010;
 126. van Zanten ARH, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GYG,

- Schouten MA, Girbes ARJ. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2008;
127. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;
 128. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;
 129. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *J Am Med Assoc*. 1998;
 130. Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;
 131. Liu V, Morehouse JW, Soule J, Whippy A, Escobar GJ. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;
 132. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, Van Der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;
 133. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;
 134. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2012;
 135. Marik PE, Mohedin M. The Contrasting Effects of Dopamine and Norepinephrine on Systemic and Splanchnic Oxygen Utilization in Hyperdynamic Sepsis. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994;
 136. Honarmand K, Um KJ, Belley-Côté EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, et al. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive

- shock. *Can J Anesth*. 2020;
137. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis: Task force of the american college of critical care medicine, society of critical care medicine. *Crit Care Med*. 1999;
 138. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, Reilley TE, Townsend MC, Flancbaum L. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med*. 1991;
 139. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, Oshumi H, Takezawa J, Yoshiya I. Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*. 1982;
 140. ALLWOOD MJ, COBBOLD AF, GINSBURG J. PERIPHERAL VASCULAR EFFECTS OF NORADRENALINE, ISOPROPYLNORADRENALINE AND DOPAMINE. *Br Med Bull*. 1963;
 141. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med*. 2003;
 142. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med*. 1995;
 143. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD. The effects of dobutamine on cardiac sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;
 144. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2004.
 145. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med*. 2003;
 146. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;
 147. Jeon K, Song JU, Chung CR, Yang JH, Suh GY. Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: A prospective randomized trial (DOVSS). *Crit Care*. 2018;
 148. Malay MB, Ashton JL, Dahl K, Savage EB, Burchell SA, Ashton RC, et al.

- Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2004;
149. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2002;
 150. Polito A, Parisini E, Ricci Z, Picardo S, Annane D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: An ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine.* 2012.
 151. Lollgen H, Drexler H. Use of inotropes in the critical care setting. *Crit Care Med.* 1990;
 152. Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res.* 1994;
 153. Catt KJ, Mendelsohn FAC, Millan MA, Aguilera G. The role of angiotensin II receptors in vascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984;
 154. Antonucci E, Gleeson PJ, Annoni F, Agosta S, Orlando S, Taccone FS, et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock.* 2017.
 155. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): A pilot study. *Crit Care.* 2014;
 156. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *J Am Med Assoc.* 2002;
 157. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;
 158. Thomas B. Monitoring of cardiac output by pulse contour method. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1978;
 159. Dere K, Orhan ME, Coşar A, Özkan S, Dağlı G. Noninvasive comparison of the effects of right and left thoracotomies on cardiac output. *Gulhane Med J.* 2009;
 160. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Bayerlein J, Goetz AE. Cardiac index measurements during rapid preload changes: A comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth.* 2005;
 161. Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, Meguro E, Hayakawa Y, Takagane A. Stroke

- volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009;
162. D.D. M, H.A. C, J.A. P. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *American Heart Journal*. 2007.
 163. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the shock trial registry. *ACC Curr J Rev*. 2004;
 164. Zhang W, Chen X, Huang L, Lu N, Zhou L, Wu G, et al. Severe sepsis: Low expression of the renin-angiotensin system is associated with poor prognosis. *Exp Ther Med*. 2014;
 165. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovascular Research*. 1999.
 166. Griendling KK, Lassègue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1996.
 167. Siragy HM, Carey RM. Angiotensin type 2 receptors: Potential importance in the regulation of blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2001.
 168. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;
 169. Groeneveld ABJ, Nauta JJP, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med*. 1988;