T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPSİSTE TAŞİKARDİ: ETİYOLOJİ VE PROGNOZA ETKİLERİ

Dr. ÖMER BAYGIN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2016

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPSİSTE TAŞİKARDİ: ETİYOLOJİ VE PROGNOZA ETKİLERİ

Dr. ÖMER BAYGIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. ALPER KARARMAZ

İSTANBUL, 2016

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR 1
ÖZET 2
İNGİLİZCE ÖZET 4
1.GİRİŞ VE AMAÇ 6
2.GENEL BİLGİLER 8
2.1.SEPSİS 8
2.1.1. Epidemiyoloji 8
2.1.2. Etiyoloji 9
2.1.3. Tanımlar 11
2.1.4. Patofizyoloji: 16
2.2. TAŞİKARDİLER 27
2.2.1. Elektrokardiyografi 27
2.2.2. Kalbin İleti Sistemi 27
2.2.3. Aritmiler 28
2.2.4. Taşikardi ve Sepsis 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEME 32
4. BULGULAR 33
5.TARTIŞMA 41
6.SONUÇ 47
7. KAYNAKLAR 48
8. EKLER 56

SİMGELER VE KISALTMALAR

SIRS : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
BNP : Beyin natriüretik peptit
proBNP : BNP'nin prohormon şekli
PAMPs : Patojen ilişkili moleküler yapılar
MAMPs : Mikrobiyal ilişkili moleküler yapılar
LPS : Lipopolisakkarit
TSST-1 : Toksik şok sendromu toksini
TNF-α : Tümör nekrozis faktörü alfa
PaO_2 : Parsiyel arteryal oksijen basıncı
$PaCO_2$: Parsiyel arteryal karbondiyoksit basıncı
SOFA : Ardışık organ yetmezlik değerlendirmesi
SAB : Sistolik arter basıncı
OAB : Ortalama arter basıncı
MAP : Ortalama arter basıncı (Mean arterial pressure)
SD : Standart derivasyon
WBC : Beyaz kan hücreleri
CRP : C reaktif protein
PaO_2/FiO_2 : Parsiyel artertal oksiyenin ispire edilen oksijen fraksiyonu
INR : Uluslararası normalize oran
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
PRR : Patern tanıma reseptörleri
DAMPs : Tehlike ilişkili moleküler yapılar
DNA : Deoksiribonükleik asit
TLR : Toll like reseptörler
RNA : Ribonükleik asit
IL : İnterlökin
NF-κβ : Nükleer faktör kapa beta
PI3K : Fosfoinositid 3 kinaz
PAR : Protein aktive edilen reseptör
ROS/RNS : Radikal oksijen/nitrojen sistemi
APACHE II : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi II
ECMO : Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
TCR : T-lenfosit reseptörü
PAF : Platelet aktive edici faktör
PS : Fosfoditil-serinin
NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen
ADP : Adenozin difosfat
AV : Atriyoventriküler
EKG : Elektrokardiyogram
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
KAH : Kalp atım hızı

ÖZET

Sepsiste Taşikardi: Etiyoloji ve Prognoza Etkileri

Amaç: Yoğun bakımda sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda yeterli volüm replasmanına rağmen taşikardiye neden olan faktörleri saptamayı amaçladık. Ayrıca taşikardi ile yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmamız Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda, prospektif gözlemsel olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya sepsis tanısı almış (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committe kriterlerine dayanarak) kırk sekiz saat ve üstü süredir yoğun bakımda yatan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Bilinen ciddi kalp kapak ve koroner arter hastalığı olanlar, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlar, gebeler, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olan, takip formlarında konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalıkları, önceden kullandıkları ilaçlar, yatış tanıları, labaratuvar verileri, vücut sıcaklıkları ve başlangıç hemodinamik verileri kaydedildi. Hemodinamik optimizasyon, kliniğimizde rutin olarak kullanılan "Erken hedefe yönelik tedavi (Early goal directed therapy)" kılavuzuna göre yapıldı. Kılavuza göre başlangıç volüm resusitasyonuna ragmen, kalp atım hızının (KAH) 100 atım/dk'nın üzerinde olduğu süre kaydedildi.

Bulgular: 30 erkek 20 kadın toplam 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların hepsinde tedavinin herhangi bir döneminde taşikardi gözlendi ve KAH'ın 100 atım/dk'nın üzerinde geçme süresi 34.6±39.7 (%95 CI 23.3-45.9) saat idi. Ortalama arter basıncı, pH, baz açığı, vücut sıcaklığı ve prokalsitonin düzeyleri ile taşikardi arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$). Bu faktörler doğrusal regresyon testiyle incelendiğinde ortalama arter basıncı, vücut sıcaklığı ve prokalsitonin değerleri ile taşikardi arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmaya alınan olgulardan 18'i (%36) yoğun bakımdan

taburcu edilirken 32’si (%64) öldü. Yaşayan ve kaybedilen hastalar arasında kalp atım hızının 100 atım/dk’dan yüksek olduğu süre, ardışık organ yetmezlik değerlendirmesi, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi II ve beklenen ölüm oranları değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$;$p<0.001$;$p<0.001$;$p=0.001$).

Sonuç: Yoğun bakımda sepsis tanısı ile takip edilen olgularda taşikardi insidansı oldukça yüksektir. Bulgularımıza göre ortalama arter basıncı düşüklüğü, vücut sıcaklığının yüksek olması ve prokalsitonin değerinin yüksekliği taşikardi etiyolojisinde önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu da inflamasyon ile taşikardi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ayrıca olguların taşikardik olarak geçirdikleri sürenin uzunluğunun da mortalite ile ilişkili olabileceğini gözledik.

Anahtar kelimeler: taşikardi, sepsis, şok, prognoz

SUMMARY

Sepsis and tachycardia: Etiologic factors and effects on prognosis

Purpose: The present study aimed to identify etiologic factors of tachycardia in critically ill patients with sepsis. We also investigated effects of tachycardia on prognosis.

Materials and Methods: Following the approval of the Marmara University School of Medicine Ethic Committee and written informed consent of patients' relatives**,** a prospective observational study was conducted in adult patients who were diagnosed with sepsis (according to American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee) and followed over than 48 hours in intensive care unit. Exclusion criterias were pregnancy, severe valvular diseases and coronary artery disease, extracorporeal membrane oxygenation usage and patients who does not need mechanical ventilatory support. Demographic data, comorbid diseases, and clinical and laboratory data were collected prospectively. Patients were followed up until death or hospital discharge. Early goal-directed therapy used to achieve hemodynamic optimization.

Results: Thirty men and twenty women, a total of 50 patients were included to study. We observed tachycardia in all patients during follow up. The time of heart rate greater than 100 bpm was 34.6±39.7 (%95 CI 23.3-45.9). There was correlation between tachycardia and pH, mean arterial pressure (MAP), base excess, temperature, and procalcitonin level ($p<0.05$). When these factors were analyzed with linear regression, it was found that MAP, temperature, and procalcitonin levels were associated with increased heart rate ($p<0.05$). Eighteen patients were discharged from intensive care unit and 32 patients died. Duration of tachycardia, APACHE and SOFA scores were associated with mortality.

Conclusions: We observed that tachycardia incidence is high in patients with sepsis. We identified that MAP, body temperature and procalcitonin levels were associated with tachycardia. This finding supports, the role of inflammation in tachycardia. Additionally, our data support that duration of tachycardia might be relevant with

mortality.

Key words: tachycardia, sepsis, shock, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyona sistemik ve zararlı konak yanıtıyla karakterize dramatik klinik bir tablodur ve non-koroner yoğun bakımlarda ikincil ölüm nedenidir (1-3). Sepsiste proinflamatuvar sitokinler salınır, yüksek miktarda dolaşan stres hormanları bulunabilir, otonomik disfonksiyon eşlik edebilir ve sepsis organ disfonksiyonuyla komplike olabilir (4). Sepsisin tanımı altın standarttan yoksun olsa da terminoloji önemlidir ve sepsis; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile şüphelenilen veya dökümente edilen enfeksiyonun birlikteliği olarak tanımlanabilir (1,5).

İnfeksiyon odağının ilk müdahale basamaklarının kaçması durumunda, dramatik şekilde infeksiyona sekonder ortaya çıkan SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şoka kadar ilerleyebilir. Bu nedenle erken ve agresif tedavi ile sağ kalım arttırılabilir (2). Sepsis hastalarında çoklu organ yetmezliği başlıca ölüm nedenidir (6).

Sepsis genel olarak etkilenen bireylerin immun yanıtındaki uygunsuzluğa bağlı olarak ciddiyetini arttıran bir hastalıktır. Kardiyovasküler sistem sepsiste genel olarak septik şokta ise her zaman tehlikede olan önemli bir organ sistemidir ve bu sistemin disfonksiyonu 50 yıldan uzun süredir çalışmalarda yer bulmaktadır (7). Sepsisli hastalarda miyokard disfonksiyonu beklenen ve sık görülen bir durumdur ve ölümün ana etmenini oluşturmaktadır (8). Ölümle burun buruna gelen bu hastaların yoğun bakıma yatışlarında erken tanınmaları, şok veya çoklu organ yetersizliğini önleyebilmek amacıyla kullanılabilen ileri tanı yöntemleri erken tanıda da kullanılarak terapötik girişimler yapılmasına olanak sağlamaları ve hasta sağ kalımına etki etmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle septik şoka ilerlemeden hastaların tanınması için kolay uygulanabilen, düşük maliyetli ve güvenilir testlerin kullanımı önem kazanmaktadır (9-10).

Sepsiste taşikardi multifaktoriyel nedenlere bağlı oluşabilmektedir ve sıklıkla görülen bir durumdur (1,10). Ayrıca taşikardi kardiyak patolojiler nedeniyle ortaya çıkabileceği gibi kendisi de kardiyak disfonksiyona neden olabilir. Sepsisin erken dönemlerinde inflamatuvar mediatörlere bağlı gelişen vazodilatasyon ve kapiller kaçak nedeniyle ön yük azalır ve kalp debisi düşer. Hipovolemi ve hipotansiyon sempatik

aktivasyona neden olarak vital organ perfüzyonu korunmaya çalışılır. Ayrıca sepsis tanısı konmuş hastalarda hipotansiyonla birlikte görülen düşük sistemik vasküler rezistans sonucunda oluşan sempatik aktivasyon nedeniyle de kalp atım hızı artar (11). Bazı olgularda yeterli volüm resusitasyonuna rağmen taşikardinin devam ettiği de gözlemlenir (3).

Çalışmamızda yoğun bakımda sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda yeterli volüm replasmanına rağmen taşikardiye neden olan faktörleri saptamayı amaçladık. Ayrıca taşikardi ile yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SEPSİS

Sepsis, insidansı yüksek olan, infeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı içeren ciddi bir medikal durumdur (12,13). Hastalarda ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyerek ölüme neden olabilen sepsis, basit bir infeksiyonun meydana getirdiği sistemik inflamatuvar yanıttır. Sepsis hastalık olarak değerlendirilmemeli, kendi haline bırakıldığında hastaların kötüleşmesine neden olan klinik bir sendromdur. Sepsisin başlangıcında meydana gelen fizyolojik cevaplar ileri dönemlerde ortaya çıkan ve endojen mediatörlerle ilişkili bir şekilde lokal infeksiyondan uzakta bulunan organlarda da meydana gelen jeneralize inflamatuvar yanıttır (14). Teknolojinin gelişmesine, tanı ve tedavi araçlarının değişmesine rağmen son yapılan araştırmalarda dahi bu inflamatuvar yanıtı durdurabilecek ya da fizyolojik boyuta geri çekebilecek müdahaleler hala bulunamamıştır (15).

Sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) baskılanamadıkça ağır sepsis, septik şok, son-organ fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği gelişecek buna bağlı mortalite ve morbidite artacaktır (16).

Sepsiste erken tanı günümüzde tedavinin en önemli basamağıdır. Hastanın acile başvurusu veya serviste yatışı süresince takiplerinde hastada sepsis şüphesinin olması bile tedaviye başlamak için yeterli bir endikasyondur. Bundan sonraki basamaklarda ise en önemli durum antibiyoterapi ve erken hedefe yönelik tedavinin başlatılmasıdır. Hastalardaki sepsis şüphesi bile hastanın daha kötü bir klinik duruma gelmeden erken antibiyoterapiye başlanmasını, gereken cerrahi odak tespitinin ve cerrahi müdahalenin erken uygulanmasını sağlayacaktır (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarla bölgesel bir insidans belirlenmiş olsa da global bir insidanstan bahsetmek zordur. Ancak Martin ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletlerin'de (ABD) popülasyona göre sepsis insidansı her yıl artmaktadır. 1979 yılında ABD de sepsis insidansı 100.000 de 82.7 iken 2000 yılında 100.000'de 240,4 olarak saptanmıştır (1). Aynı çalışmada 22 yıllık data analizleri ile 10,319,418

vaka belirtilmiş ve bu değer tüm hastane yatışlarının %1.3'ne denk gelmektedir.

ABD, her yıl 750000 sepsis olgusu prevalansına sahiptir ve sepsis sıklığı artmaktadır (1,5,17).

Ülkemizde sepsis insidansı ve prevalansıyla ile ilgili yeterli sayıda çok merkezli çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda da oransal olarak ciddi farklılıklar mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada nazokomiyal sepsis oranı %33,1 olarak saptanmıştır (18). Başka bir yoğun bakım ünitesinde ise bu oran %6,9 olarak bildirilmiştir (19).

2.1.2. Etiyoloji

Sepsisin etiyolojisinde ilk olarak gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde durulsa da diğer enfeksiyon nedenlerinin de aynı belirtiler verebileceği akılda tutulmalıdır (20). 1979-1987 yılları arasında ABD' de gram negatif bakterilerin etken olarak daha fazla tespit edildiği bulunsa da izleyen yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı tespit edilmiştir. 2000 yılında sepsisin etkenlerine bakıldığında gram pozitif mikroorganizmaların hastaların yarısından fazlasında etken olarak saptandığı görülmüştür (1).

2002 yılında yapılan çok merkezli Avrupa bazlı araştırmada en sık enfeksiyon odağı olarak akciğerler bulunmuştur. Bunu batın, kan ve üriner sistem sırasıyla takip etmektedir (21).

Ancak tüm bu bilgilere rağmen hastane kaynaklı sepsislerde belirleyici o hastanenin florasıdır. Hastane kaynaklı sepsis oranlarında da yapılan girişimlere ve tedavilere bağlı olarak bir artış söz konusudur (22).

Klinik araştırmalar sonucunda sadece sepsis tablosunu oluşturan bakterilerin yapılarını bilmek altta yatan mekanizmaları anlamak için yeterli değilken aynı zamanda bu etkenlerden bağımsız olarak böyle bir patofizyolojik olayın sorumlusu olarak konak yanıtıyla açığa çıkan mediatörler ve sitokinlerin de araştırılması gerekmektedir (20,23). Sepsiste geçerli patofizyoloji lokal immun cevabı takip eden inflamatuvar mediatörlerin neden olduğu kompleks etkileşimler ve bunun sonucunda

meydana gelen inflamasyondaki dengesizliktir (24-25).

Konaktaki sepsise hızlı yanıt Patojen İlişkili Moleküler Yapılar ile (Pathogen Associated Molecular Patterns [PAMPs]) veya mikrobiyal ilişkili moleküler yapılar (Microbial Associated Molecular Patterns [MAMPs]) ve Yapı Tanıma Reseptörlerininin üç alt tipini (Pattern Recognition Receptors [PRRs]) içermektedir. Bunlar toll-like reseptörler (TLR), retinoik asit indüklenebilir gene-1 like reseptörleri gibi helikazlar ile sitoplazmik kaspaz aktivatörleri ve nükleotid bağlanabilen oligomerizasyon domain-lökinden zengin reseptörlerdir (NOD-LRR) (26,27).

Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında bulunan ve endotoksin olarak nitelendirilen, lipopolisakkarid (LPS), PAMPs/MAMPs içerisinde en bilinenidir. LPS gibi bir çok diğer PAMPs/MAMPs'ların sepsisin tetiklenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. LPS, Gram negatif bakterilerin peptidoglikandan oluşan dış membranına gömülüdür. Üç farklı yapıdan oluşur: Her bakterinin kendine özgü ancak inflamatuvar yanıt oluşturmayan ve immünglobülin M sentezini sağlayan O-polisakkarid zincir kısmı, hegzoz ve heptoz şekerlerden oluşan orta kısım ve en önemli ve immünolojik olayların oluşumundan sorumlu, ayrıca bakteri duvarına yapışmasını sağlayan Lipid A kısmı söz konusudur (23,28).

Gram pozitif bakterilerde gram negatif bakterilerden farklı olarak LPS bulunmaz. Gram pozitif bakterilerin virülansını sağlayan ise LPS'e oranla daha az virulansa sahip olan hücre duvarındaki peptidoglikanlar ve lipoteikoik asittir (29,30). Bu iki yapı biyolojik aktivitelerini hücre yüzey reseptörlerine yapışarak gösterirler (31). Gram pozitif bakterilerde hücre duvarından bağımsız ve septik şokta etken oldukları bilinen ekzotoksinler bulunur. Bunlar içerisinde en bilinen *Staphylococcus aureus*'un sahip olduğu ekzotoksin olan toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1) ve *Streptococcus pyogenes*'in sahip olduğu pirojenik ekzotoksindir. Septik şokun en hızlı ve en şiddetli formlarından biri de toksik şok sendromudur. Sağlıklı bireylerde uyarı olmasına gerek olmadan ortaya çıkar ve tedavi edilmezse mortalite oranı %50'lere çıkabilmektedir (23). Gram pozitif ekzotoksinleri "histocompatibility complex Class II" ye ve T-lenfosit reseptörü (TLR) Vb kısmına bağlanarak süperantijen özellikleri gösterirler. Protein ekzotoksin ailesinden olan bu superantijenler aşırı ve anormal T-hücre aktivasyonu yeteneğine sahiptirler (32,33).

Gram pozitif bakterilerde bulunan pirojenik ekzotoksin özelliği gram negatif bakterilere karşı olan aşırı duyarlılığı arttırır (33). Tavşanlarda yapılan hayvan deneyinde TSST-1'in LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat arttırdığı görülmüştür (34). TSST-1 ile LPS enjeksiyonunun eş zamanlı yapılmasını takiben her ikisi birbirlerinin etkilerini arttırmış ve normalden daha fazla Tümor Nekroz Faktörü α (Tumour-Necrosis Factor α [TNF-α]) salıverilmesine neden olmuştur (35). Araştırmadan çıkarılması gereken sonuç infeksiyon tablosu gram pozitif bakteri nedeniyle ortaya çıkmış da olsa gram negatif bakterilerin de var olabileceğinin akılda tutulmasıdır. Bunların dışında deneysel araştırmalarda şok benzeri tablonun bu yapılar hariç, flagellin ve fimbria (curli) gibi bakteriyel komponentlerin proinflamatuvar etkileri ile de gelişebileceği gösterilmiştir (36,37).

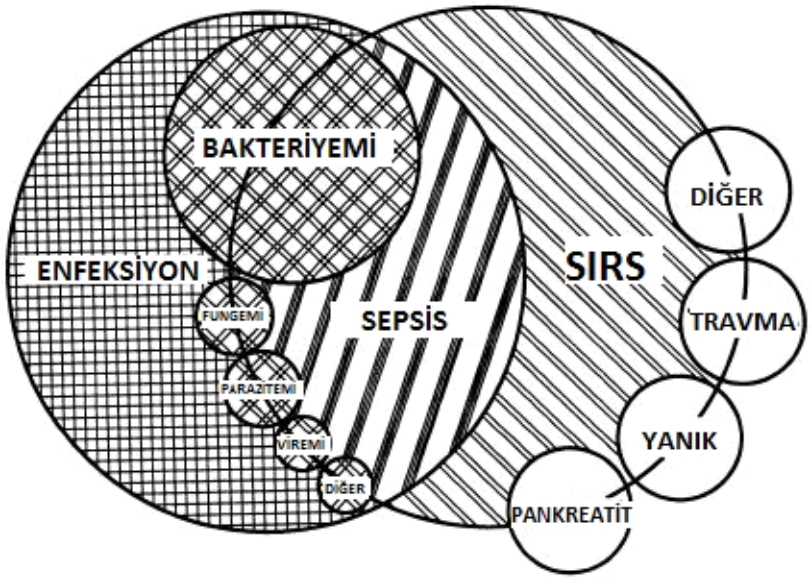
2.1.3. Tanımlar

Sepsis ilk olarak 2700 yıl önce Homer'in şiirlerinde "decomposition of animal or vegetable organic matter in the presence of bacteria" tanımı ile görülmüştür. Hipokrat da "decomposition could release dangerous principles that could cause auto-intoxication in sepsis" tanımını kullanmış ve inanmıştır (38). Sepsis tanısında altın bir standart olmamakla birlikte bir hastalığın patofizyolojisini anlamada terminoloji önemli bir yer tutmaktadır. Sepsisin tanımı yakın zamanda sorgulansa da eski tanımından farklı olarak sepsis, belli ölçüde organ disfonksiyonuna giden, infeksiyon ilişkili konak inflamatuvar yanıttaki düzensizliktir (5,27,39-41).

Sepsis ve ilerleyici durumları için net bir tanımlama yapmak zor olsa da erken tanı koymak, klinik tablonun geri döndürülmesinde hayati öneme sahiptir (Şekil 1).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)

Organizmanın vücuda zararlı durumlara ve etkenlere gösterdiği abartılı yanıttır (42). SIRS, sepsis gibi infeksiyöz ajanların bulunduğu durumlar haricindeki infeksiyöz olmayan etkenler için de kullanılabilir. SIRS tablosu noninfeksiyoz pankreatit, yanık ve travma gibi inflamasyonun aşırı hale geldiği durumlarda da görülebilir. 2001 yılında Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Konferansında yapılan tanımlamaya göre Tablo 1' de gösterilen kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunması SIRS tanısının konulmasını sağlar (14).



Şekil 1. Sistemik inflamatuvar yanıt, sepsis ve infeksiyon tablolarının karşılıklı ilişkisi (42).

Tablo 1. Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu kriterleri (42):

- Vücut ısısının 38° den fazla veya 36° den düşük olması
- Kalp atım hızının dakikada 90 atım/dk dan fazla olması
- Solunum frekansının dakikada 20/dk dan fazla olması veya $PaCO_2$' nin 32 mmHg' den az olması
- Lökosit sayısının 12000/mm³ den fazla veya 4000/mm³ den az olması veya immatüre nötrofil (band) oranın %10' dan fazla olması

Sepsis:

SIRS tablosunun infeksiyöz etkenlere bağlı oluştuğu durumdur. 2001 yılındaki konferansta infeksiyonun meydana gelmesi için steril dokularda, vücut sıvılarında veya vücut kavitelerinde patojenik veya potansiyel patojenik etkenlerin bulunması gerektiği belirtilmiştir. Sepsiste infeksiyon varlığının dokümente edilmesi veya klinik tabloyla birlikte kuvvetli muhtemel infeksiyonun varlığı da sepsis tanısı açısından ilerleyen yıllarda yeterli görülmüştür (14). Kuvvetli sepsis düşündürtecek olası klinik ve laboratuar parametreleri Tablo 2' de verilmiştir.

Ağır sepsis:

Sepsis ile birlikte en az bir organ disfonksiyonunun varlığı olarak tanımlanabilir. Ağır sepsis koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm sebebidir (1). Organ yetmezliği skorlaması Vincent ve ark. tarafından "Sequential Organ Failure Assesment" (SOFA)(6) olarak hazırlanmıştır. SOFA skorlaması Tablo 3' te belirtilmiştir. Ağır sepsis için tanı kriterleri 2012 yılı "Surviving Sepsis Campaign" rehberi ile belirlenmiştir. Ağır sepsis tanı kriterleri Tablo 4'de belirtilmiştir.

Septik Şok:

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sistolik arteryal basıncın (SAB) 90 mmHg'nın altında ya da ortalama arteryal basıncın 60 mmHg'nın altında yada başlangıç değerinden 40 mmHg'dan daha fazla azalması durumunda sirkülatuvar yetmezlik anlamına gelir ve sepsisin bu dönemi septik şok olarak isimlendirilir (14).

Tablo 2. Kuvvetli Sepsis Düşündürecek Olası Klinik ve Laboratuar Parametreleri (2,14)

Dökümente yada olası infeksiyon odağı ile birlikte;
Genel değişkenler:

- Ateş (kor sıcaklık >38°)
- Hipotermi (kor sıcaklık <36°)
- Kalp atım hızının > 90 atım/dk ya da normal yaş değerine göre >2 SD
- Takipne
- Gerilemiş mental durum
- Belirgin ödem yada pozitif sıvı dengesi (24 saatte 20ml/kg' dan fazla)
- Diyabet olmaksızın hiperglisemi (>120 mg/dL)

İnflamatuvar değişkenler:

- Lökositoz (>12000/mm³)
- Lökopeni (<4000/mm³)
- İmmatür nötrofil form >%10 (lökosit normal ise)
- Normal değerden >2 SD Plazma CRP düzeyi
- Normal değerden >2 SD Plazma Prokalsitonin düzeyi

Hemodinamik değişkenler:

- Hipotansiyon (SAB <90 mmHg, MAP <70 mmHg, kan basıncı düşüşü >40 mmHg)
- Miks venöz oksijen satürasyonunun >%70

- Artmış kardiyak indeks (>3,5 L/min/m^3)

Organ disfonksiyon değişkenleri

- Arteryal hipoksemi (PaO_2/FiO_2 <300)
- Akut oliguri (<0,5/ml/kg/st)
- Kreatinin artışı (0,5 mg/dL'den fazla günlük artış)
- Koagülasyon anomalileri (INR>1,5 ya da aPTT>60sn)
- İleus
- Trombositopeni (<100.000/mm^3)
- Hiperbilirübinemi (plazma total bilirübin >4 mg/dL)

Doku perfüzyon değişkenleri

- Laktat artışı (1mmol/L)
- Uzamış kapiller dolum süresi ya da lekelenme

Tablo 3. SOFA skorlaması (6)

SOFA skor	**1**	**2**	**3**	**4**
Solunum sistemi PaO_2/FiO_2	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon Trombositler x $10^3/mm^3$	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirübin , mg/dL	1,2 - 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0
Kardiyovasküler Hipotansiyon	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 yada dobutamin herhang doz	Dopamin >5 yada norepinefrin ≤0,1 yada epinefrin ≤0,1	Dopamin >15 yada norepinefrin >0,1 yada epinefrin >0,1
Merkezi Sinir Sistemi Glaskow Koma skoru	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Renal Kreatinin, mg/dL yada İdrar çıkışı	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 yada <500ml/gün	>5,0 yada <200ml/gün

Adrenerjik ajan en az 1 saat uygulanmış olmalı (dozlar µg/kg/dk şeklindedir)

Tablo 4. Ağır sepsis tanı kriterleri (2):

Ağır sepsis tanımı: Sepsis tarafından tetiklenmiş doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (infeksiyonla birlikte aşağıdakilerden herhangi biri)

- Sepsis tarafından tetiklenmiş hipotansiyon
- Yüksek laktat değerleri
- Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla süre içerisinde idrar çıkışının <0,5ml/kg/s'in altında olması
- Akut akciğer hasarı PaO_2/FiO_2<250 (pnömoni olmadan)
- Akut akciğer hasarı PaO_2/FiO_2<200 (pnömoni varlığında)
- Kreatinin >2,0mg/dL
- Bilirübin >2mg/dL
- Trombosit sayısı <100,000µL
- Koagülopati (INR>1,5)

2.1.4. Patofizyoloji:

Sepsis patofizyolojisini mekanizmaların karışıklığı nedeniyle anlamak zordur. Süreci başlatan infeksiyon odağına karşı başlayan fizyolojik yanıt daha sonra abartılı immünolojik yanıta dönüşür ve başlangıçta hücresel düzeyde olan bu etkileşimler, devamında konak organ ve sistemler düzeyinde zarara dönüşerek olayın odak etrafında kalmayıp global bir zarara dönüştüğü gözlemlenir. Bu süreçteki tüm değişliklikler değişikliklerden sorumlu tutulan, hücreler arası sinyal iletide rol oynayan mediatörler ve sitokinlerdir (43).

Patojenler hücresel immüniteyi yapısal molekülleri olan PAMP'ları PRR vasıtasıyla tanır. PRR ler üç ana gruptan oluşurlar: "toll-like reseptörler" (TLR), "retinoik asit indüklenbilir gene-1 like reseptörler" gibi helikazlar ile sitoplazmik kaspaz aktivatörleri ve nükleotid bağlanabilen oligomerizasyon domain-lökinden zengin reseptörler (NOD-LRR) (43). Doğal immünite savunmasının ilk basamağını TLR sinyallemesi ve bağışıklık sisteminin hücreleri oluşturur. Hücre içi patojenlerin tanınmasında ise sitoplazmik PRR'ler sorumludurlar (26,27). PRR'ler bunların dışında apoptotik yada nekrotik dokulardan hücre yıkımı sinyali olarak salınan endojen peptitleri ve glikozaminglikanları da tanırlar (44,45).

TLR ekspresyonu yapan PAMPs gibi etki edebilen ancak patojenden bağımsız tehlike ilişkili moleküler yapılar (damage-associated moleculer patterns [DAMPs]) da tespit edilmiştir. DAMP'lar, PAMP'lar gibi, yüksek mobiliteli grup box-1 (high mobiliy group box-1[HMGB-1])", ısı şok proteinleri, S100 proteinleri, hyaluran gibi maddelerin ortaya çıkmasını sağlayarak TLR ekspresyonu sağlarlar ve doğal immüniteyi başlatırlar (46,47).

PRR'lerin bir parçası olan TLR'ler mikrobiyal PAMP'ların varlığında hiperinflamatuvar bir cevabı kompleks sinyal üretim yollarıyla tetiklerler (25,48). TLR4 tanımlandığından beri 10 çeşit TLR tanımlanmıştır ve bunların kendilerine özgü tanıdıkları yapılar bulunmaktadır. TLR'ler hücre membranında ve sitoplazmada patojenleri tanımakla yükümlü tip 1 transmembran glikoprotein reseptörlerdir. TLR ailesinden hücre yüzeyine bağlı olanlar LPS'leri tanımakla yükümlü olan TLR4, gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapılarını tanımakla yükümlü TLR2, flagellini tanımakla yükümlü TLR5, "Zymosan ve Diacyl" lipopeptitleri tanıyan TLR6'dır.

Sitoplazmada ise bakteriyel Deoksiribonükleik asitin (DNA) CpG yapılarını tanımakla yükümlü TLR9, Ds RNA'yı tanıyan TLR3 iken TLR 7/8 ssRNA'yı tanır. TLR 10 ligandı tanımlanmamıştır. Ayrıca TLR1 ise TLR2 ile birleşmiş bir şekilde hücre duvarında bulunur ve TLR2 ile birlikte çalışır (49).

TLR'ler ligandların tanınmasında üç bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler ekstraselüler, transmembran heliks ve intraselüler toll-like/interlökin- 1 reseptör (TIR) bölümüdür (50). TLR'lerin insanlarda aynı zamanda edinilmiş bağışıklık sisteminde de rolü vardır (51). TLR ilişkili sinyal yolaklarının uyarılması interlökin (IL)-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmasıyla birlikte edinilmiş bağışıklık sisteminin de aktivasyonunu sağlayan eş zamanlı uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu da sağlar. Böylece hem doğal immün sistem hem de edinilmiş immün sistem aktivasyonu sağlanır (52).

İn vitro çalışmalarda LPS toleransı diye bir durumdan bahsedilmektedir ki bu durum LPS ye daha önceden maruz kalınması durumunda tekrar eden maruziyetlerde tepkinin azaldığını göstermiştir (50). Nomura ve ark. (53) bu etkiden sorumlu faktörün TLR-4/MD-2 ekspresyonununda ki down-regülasyon olabileceği sonucuna varmıştır (53).

Deneysel ve klinik çalışmalar gösteriyor ki sepsiste çeşitli hücre gruplarında TLR'lerin önemini göstermiştir (50). Mikroorganizmanın konak hücrelerinde etki etmesi makrofajların TLR'ler ile PAMP'leri tanımasıyla başlar. TLR sinyal mekanizması ile proinflamatuvar sitokinler ve antimikrobiyal moleküllerin üretilmesi sağlanır ve erken safhada mikroorganizmanın vücuttan eliminasyonu için savunma başlar. Edinilmiş immün sistem doğal immün sistemden daha efektif patojenleri yok edebileceğinden TLR sinyal mekanizması aracılığıyla dendritik hücrelerin aktivasyonu indüklenir ve T-hücre aktivasyonu gerçekleşir (54-59).

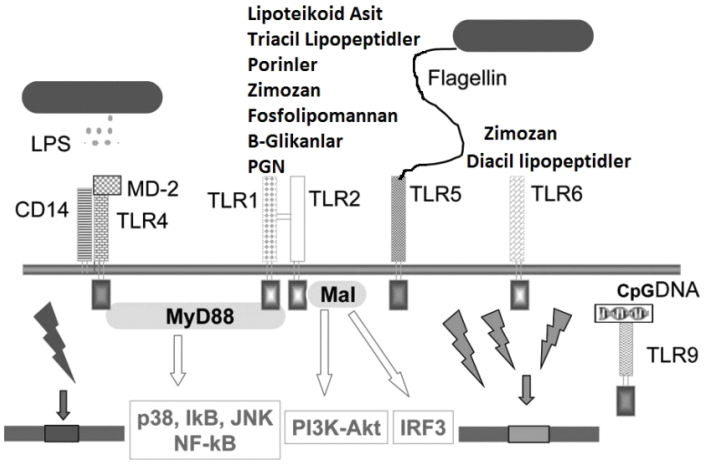
TLR' lerin ekstraselüler bölümü lösinden zengin tekrarlari "(leucine-rich repeat [LRR])" PAMPs'lar ile etkileşime geçer ve hücre içine bir sinyal yollar. Bu sinyaller yoluyla immün cevap, sinyal iletimi gibi birçok fizyolojik etki oluşur (49,52,60). Gram negatif bakterilerin bir bileşeni olan LPS ve Gram pozitif bakterilerin bir bileşeni olan peptidoglikan TLR4 ve TLR2 tarafından tanınır. Yakın zamandaki

çalışmalar TLR2 ve TLR4'ün sadece PAMPs'ları değil aynı zamanda DAMPs'ları da tanıdığı gösterilmiştir. Bunlar sadece TLR'lerin aktivasyonu için değil aynı zamanda konak hücrenin defans mekanizmasının inflamatuvar işleminin de başlaması için görevlidir. TLR'ler direkt olarak ligandlarına bağlanarak bir takım sinyal iletim kaskadını aktive eder (52). Böylece bakteriyal ürünlere ve hücre yıkım ürünlerine karşı cevap olarak pro-interlökin-1beta yapımını arttırır ve inflamazomlar denilen NLR-içeren multiprotein komplekslerini tetikler. Sonuç olarak kaspaz aktivasyonu ve IL-1β' nın aktif ekstraselüler formuna dönüşmesine neden olur (61,62). Kaspazlar; apoptozis, hücresel regülasyon ve inflamasyondaki proseslerde rol alan, aspartat parçalarına bitişik spesifik peptit sekanslarındaki hedef poteinlerin enzimatik aktivitesini bozan sistein proteaz grubu enzimlerdir (61). Kaspazlarla aktive edilen Dnazlar programlı hücre ölümünün karakteristik DNA fragmantasyonunu sağlarlar (26). İnflamazom kaspaz-1, kaspaz-5, ASC (kaspaz aktivasyonu ve kuvvetlendirici kısma sahip apoptozis ilişkili benek benzeri protein [apoptisis-associated speck-like protein]), NALP1 (NATCH, lökinden zengin tekrarlı ve pirin kısımları ihtiva eden 1 [leucine rich repeat and pyrin domain containing 1]), NALP3 ve pirinleri içerir (26,63). Özellikle ASC kaspaz-1 aktivasyonu ve proIL-1β işlenmesini regüle ederken ayıca NF-κβ (nüklear faktör) yolağını da indükleyerek sinyalazomu da regüle eder (64). Septik hastalarda sistemik inflamauvar yanıtın erken döneminde artan plazma sitokinleri ile birlikte göreceli olarak daha az inflamazon mRNA'da meydana gelen değişiklikler bu işlemin bir parçasıdır (65). Sepsisin geç fazında meydana gelen maladaptasyona monositlerdeki deaktivasyonun neden olabileceği ve ikincil enfeksiyonlara yatkınlığa sebep verecebileceği düşünülmektedir (26). Kaspaz yolları ile reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin (ROS/NOS) üretiminin artmasına neden olarak enfeksiyonlarda konağın yanıtını artıcı etkiye sahiptir (66,67).

TLR4 ve ligandı arasındaki etkileşim sonucunda ise "myeloid differentiation primary response gene" (MyD88) ve IL-1 ilişkili kinaz yolakları doğal immün yanıt sırasında NF-κβ' yı aktive ederler (68). Normalde inflamasyon, hücre sağ kalımı ve proliferasyonda rolü bulunan, Rel protein ailesinin homodimer veya heterodimerlerinden oluşan bir transkripsiyon faktörüdür. Latent evrede κβ inhibitör proteinleri tarafından baskılanan NF-κβ, infeksiyöz ajanın yapı taşlarının başlattığı sinyallerle bu proteinlerin baskılanması sonucunda aktif hale gelir (26). NF-κβ

proinflamatuvar etkinlikteki 150'den fazla genin transkripsiyonunu kontrol altında tutar (69). IL-1 reseptörü ilişkili kinaz- 1 haplotype varyantının NF-κβ aktivasyonunu arttırdığı ve bu durumun sıçanlarda yapılan çalışmada sepsiste daha kötü sonuçların ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (70). NF-κβ sinyallerindeki defekt inmmünosupresyon ile inflamasyonu tetikler ve varlığını sürdürtür. Masif NF-κβ aktivasyon inhibisyonu inflamatuvar yanıtı baskılarken, farklı olarak aşırı aktivasyonun immün sistem hücrelerini apoptozise götürerek sepsiste mortalite artışına neden olabileceği öngörülmüştür (71,72).

TLR'in ekspresyon düzenleyicilerinden fosfoinositid 3 kinaz (PI3K) ve serin/tirozin kinaz Akt (protein kinaz B de olarak adlandırılır) selüler aktivasyon, inflamatuvar cevap, kemotaksis ve apoptoziste rol alırlar. PI3K'nin TLR sinyal regülasyonunda negatif ve pozitif etkileri birlikte görülebilmektedir. PI3K/Akt yolu ise inflamatuvar olayları negatif feedback ile baskılar ve inflamatuvar yanıtın azalmasına neden olur, anti-inflamatuvar sitokin salınımını arttırır, apoptozisi engeller ve Th1-Th2 yanıtını dengede tutar (26,73,74). Bu sistemin üyesi olan RhoA, Rac1 ve CDc42 olan GTPaz'ların doğal immün yanıtın düzenlenmesinde katkıları vardır. TLR üzerinden gelen sinyallerle fagositlerde migrasyon, kemotaksis ve bakterilerin yıkımını başlatırlar. NF-κβ ile ilişki içerisindedir (26).



Şekil 2. Toll-like reseptör ailesi ve sinyal iletimi.Toll-like reseptörlerinin patojenler ile etkileşmesi sonucu, interferon regülator faktör(IRF3), PI3K/Akt, aktivatör protein 1 ve sitozolik nükleer faktor-kappa β(NF-κβ) gibi transkripsiyonel aktivatörleri aktive eden intraselüler sinyal transdüksiyon yollarını aktive eder. NF-κβ sitoplazmadan çekirdeğe geçer, transkripsiyon bölgeleri ile birleşerek akut faz reaktanları, uyarılabilir nitrik oksit sentetazı, koagülasyon faktörlerini, proinflamatuvar sitokinleri ve selüler proteazları salgılatan genleri aktive eder (26).

Gram negatif bakterilerle meydana gelen sepsiste hücre duvarında bulunan LPS'ler LPS-bağlayıcı protein ile birlikte CD14 opsonik reseptörüne bağlanır (75). CD14 markofaj ve monositlerden salınır. Hücre membranında (mCD14) ve dolaşımda (sCD14) bulunabilir. sCD14 LPS'ye cevap olarak dolaşıma salınır (76). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan hücreler sCD14 ile etkileşir ve LPS ile uyarılır (75). LPS ve LPS bağlayıcı protein CD14 ile etkileşime girerek TLR grubundan TLR4-MD-2 sinyal kompleksi vasıtasıyla bir dizi hücre içi sinyal ileti mekanizmalarını aktive ederek sitokinler ve mediatörlerin salınmasına neden olur (23,77,78). Ayrıca CD14, CD14+LPS+LPS bağlayıcı protein+TLR4+MD-2 kompleksinin hücre içerisine alınması için gereklidir (79). Sitozolde bulunan NOD proteinleri bakteriyal peptidoglikanların genel yapılarını tanırlar. NOD1 için gram negatif bakterilerin Diamino-pimelat molekülü ligant iken sitozoldeki NOD2 için muramil dipeptit liganttır (45).

Mononükleer hücrelerin LPS ile aktivasyonları klasik proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. TNF ve IL'ler (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15) bu karşılaşmadan kısa bir süre sonra salınır inflamatuvar hücrelerin doku içerisine migrasyonunu sağlarlar (23). Ancak bu basamağa yönelik olarak üretilen anti-TNF ve anti-IL-1 içeren tedaviler başarısız olmuştur (80). Sitokin benzeri yapıda olan HMGB-

1 makrofajlarda üretilip salınır ve geç dönemde ortaya çıkar. Bunun önlenmesi ile mortalite de anlamlı azalma gözlemlenmiştir (81).

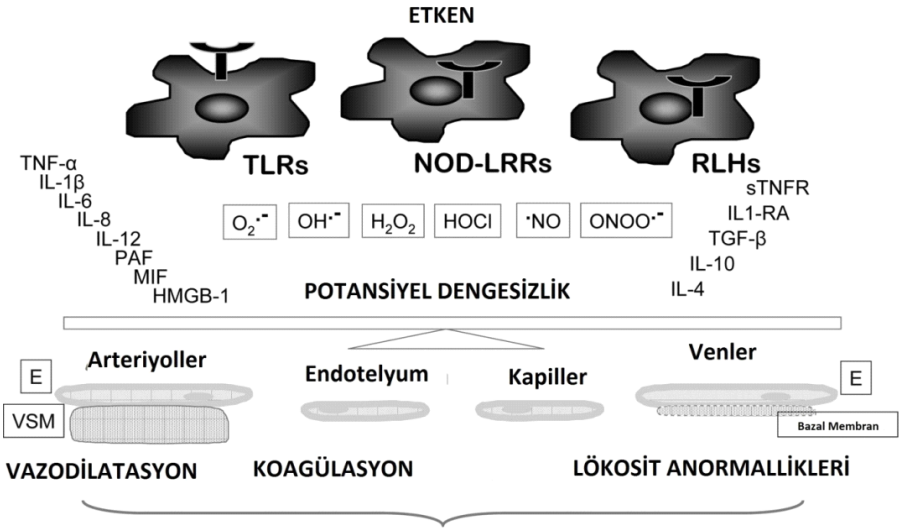
Pirojenik ekzotoksin A oluşturan *Grup A streptokoklar* ve toksin-1 oluşturan *stafilokoklar* sebebi ile meydana gelen toksik şok sendromu gram pozitif sepsis için en iyi örneklerdir. Erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı görülebilir. Erişkin sağlıklı bireylerde hızlı bir şekilde kendini gösterebilir ve %50'ye varan oranlarda mortaliteye neden olabilirler (23). Gram pozitif ekzotoksinler superantijen özelliği gösterirler. TCR Vb alanının belirli bir kısmına ve "Major histocompatibility comlex class II" nin herhangi bir yerine bağlanırlar (32,82). Böylece T hücre aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımına neden olurlar, toksik şokta görülen derin şoktan sorumlu tutulurlar. Salgılanan TNF-α, IL-1, IL-6 gibi sitokinler ateş, şok ve doku hasarından sorumludur. Sepsis tablosunun kötüleşmesinde salgılanan tüm sitokinler sorumlu tutulmaktadır (23).

Viral infeksiyonlarda ise durum intrasitoplazmik kaspaz yolunun aktive edilmesiyle helikazlar viral nükleik asitleri tanırlar ve Tip 1 interferonu içeren antiviral önlemleri aktive ederler (26).

Sepsiste koagülasyon bozuklukları da görülmektedir (83). Ağır sepsiste bozulmuş koagülasyon sistemi hemen hemen her olguya eşlik etmektedir. Sıklıkla dissemine intravasküler koagülopati ile sonuçlanır. Fibrin birikimi çeşitli hücreler tarafından eksprese edilebilen doku faktörünün aktive olması, Protein C sistemini ve antitrombini içeren antikoagülan mekanizmaların bozulması ve fibrinolitik sistemin baskılanması ile olur. Proteazın aktive ettiği reseptörler (Protein-activated reseptör [PAR]) pıhtılaşma ve iltihaplanma arasındaki bağlantıyı meydana getirir. Dört alt tipi bulunan PAR'da özellikle PAR1 sepsis ile ilişkilidir (84). PAR1 aktive protein C veya düşük doz trombin ile stimüle olursa konağın yararına olurken, yüksek doz trombin ile aktive olması yıkıcı etki gösterir (85). Ağır sepsiste mononükleer hücrelerin aktive olması doku faktorü ekspresyonuna neden olur ve böylece koagülasyon aktive olur (86). Sonuç olarak koagülasyon yolu antikoagülan yola nazaran baskın hale gelir. Küçük damarlarda fibrin tıkaçların oluşması yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği ile kendini gösterir (83).

Sepsiste rol alan mediatörler damar endoteli üzerinde de etkilidir. Bu süreçte etkili olan toksinler, sitokinler ve mediatörler (endotoksinler, TNF-α, IL-1, platelet aktive edici faktör [PAF], lökotienler, tromboksan A_2) hücreler arası bağlantıda önemli rol oynayan moleküllerin (p120-catenin, VE-cadherin) birbirlerinden ayrılmalarına, endotelyal bağlantıların kopmasına neden olur (87). Kompleman sistemin aktivasyonu damar permabilitesini, direkt olarak endotel hasarı yaparak, indirekt olarak nötrofil aktivasyonu ile bozarlar. Vasküler endotel üzerinde meydana gelen nötrofil degranülasyonu ile ortaya çıkan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikaller endotel hasarı yaparak permabiliteyi arttırırlar (23,88,89). Damar permabilitesinin artışı ve endotel hasarı mikrotrombüs oluşumunu kolaylaştırır. Organlarda artan endotel hasarı ve mikrotrombüslerin çokluğu organ yetmezliği ile sonuçlanıp, sepsisin şiddetini arttırır. Sepsiste en çok hasar gören organ ve sistemler: akciğer, kardiyovasküler sistem, böbrek ve karaciğerdir (6).

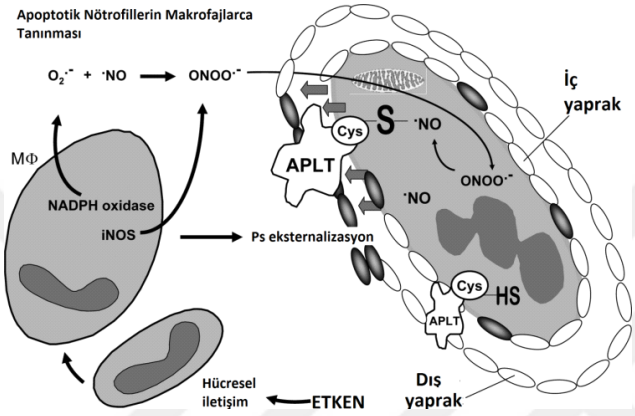
Sepsiste bir şekilde ilerleyen infeksiyon sonucunda mikrosirkülatuvar perfüzyon bozukluğu gelişir ve bu dokulara oksijen sunumu yetersizliğine neden olduğu gibi ve mitokondriyal fonksiyonların da bozulmasına neden olur. Mitokondriyal fonksiyonların bozulması kişide organ yetmezliği oluşturabilir. Oksidatif fosforilasyon ve ATP üretiminin azalması beklenen son etkidir (90). Mitokondriyal disfonksiyon beklendiği gibi sepsiste mortaliteyi arttırmaktadır (91).



Şekil 3. Sepsiste mikrosirkülatuvar disfonksiyon. Proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinler ile oksijen ve nitrojen radikalleri mikrosirkülasyonda önemli role sahiptirler[33]. *NOD-LRR*, nükleotid-oligomerizasyon kısım lökinden zengin tekrar; *RLH*, (RIG-I)-benzeri helikaz; *VSM*, vasküler düz kas; *IL*, interlökin; *TGF*, transforming büyüme faktörü; *MIF*, migrasyon inhibitör faktör; *TNF*, tümör nekroz faktör; *HMGB*, high mobility group b-1; *PAR*, proteaz aktive edici faktör; *sTNFR*, soluble tümör nekroz faktör reseptör (26).

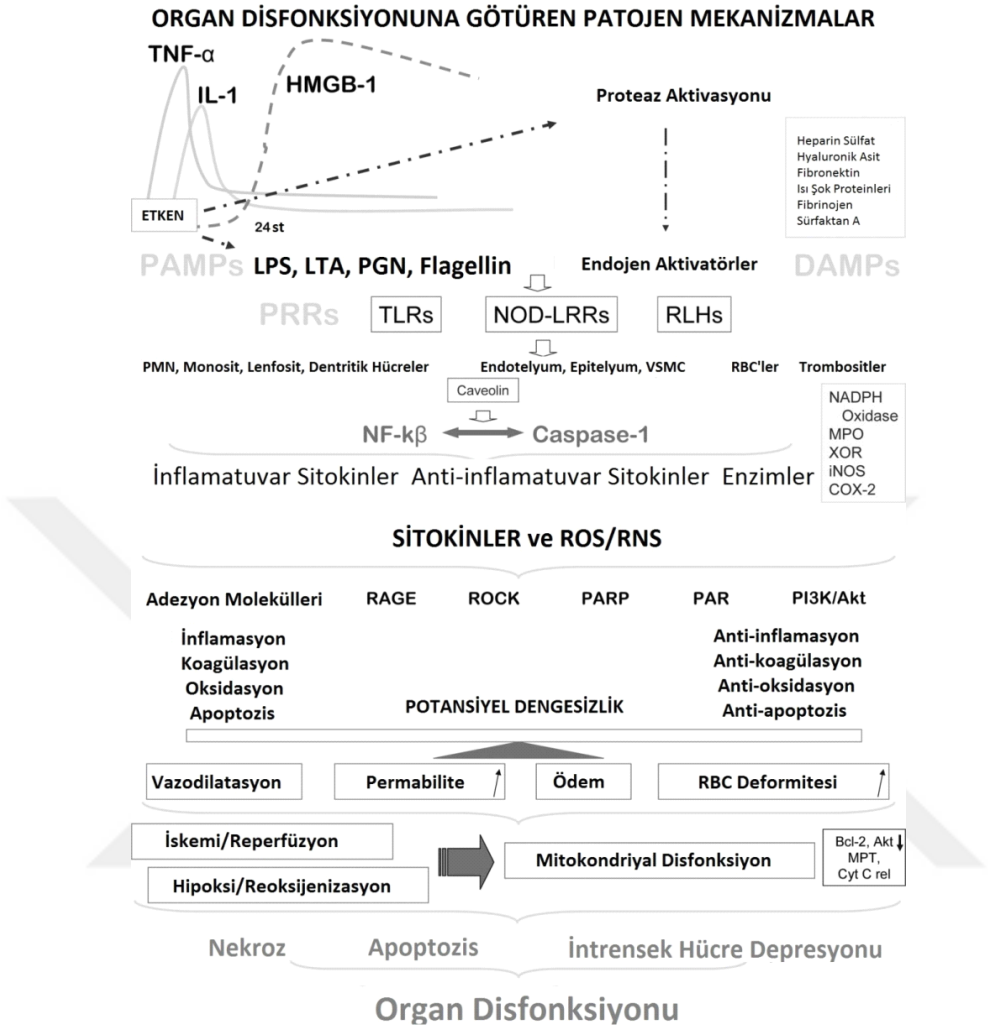
Nötrofil aracılı doku hasarı sepsiste bir çok organda gösterilmiştir (26). Apoptozis sepsisteki başlangıçta meydana gelen etkilere zıt etkili bir düzenleyicidir (92). Nötrofiller proapoptotik etki gösterirler. Nötrofillerin yaşam süresinde mitokondri en önemli rolü üstlenmiştir. Nötrofillerin intrensek ve ekstrensek yolak ile apoptosise gittiği düşünülmektedir (93,94). Bir kez aktive olmuş ve endolizisle apoptotik etki gösteren nötrofilin eliminasyonunda meydana gelen gecikme, sahip olduğu ROS/RNS ve litik enzimleri ile organ hasarı yapabilmektedir. Apoptozis antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve nötrofillerin etken mikroorganizmaları fagositozu ve apoptozu hızlandırır (95). İn vitro çalışmalarda sepsiste durumla ilişkili veya ilişkisiz olarak nötrofillerde uzamış bir yaşam süresinin olduğu gözlenmiştir (96). Makrofajların nötrofilleri fagositozu proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederken antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırır (97). Tam tersi olarak apoptozisin etkisiz kalması proinflamatuvar ve immünojenik etki oluşturur (98). Apoptozis süresince fosfoditil-serinin'in (PS) iç membrandan dışarıya doğru yönelimi apoptotik hücreleri hedef yapar (99).

Sepsiste LPS ve bunun gibi etki eden proinflamatuvar mediatörler, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) kompleksi, miyeloperoksidaz ve ksantinoksidoredüktazı içeren ROS ve RNS üretimine neden olur (100). Nötrofiller bu enzimler aracılığıyla patojenlerin öldürülmesini sağlarken sepsiste doku ve organ hasarına neden olurlar (101). Özellikle DNA'yı oksidatif ve nitrözatif stresten koruyan poliadenozin-5-difosfat riboz (ADPriboz) polimeraz enzimi septik şokta miyokard kontraktilite bozukluğundan sorumludur (102).

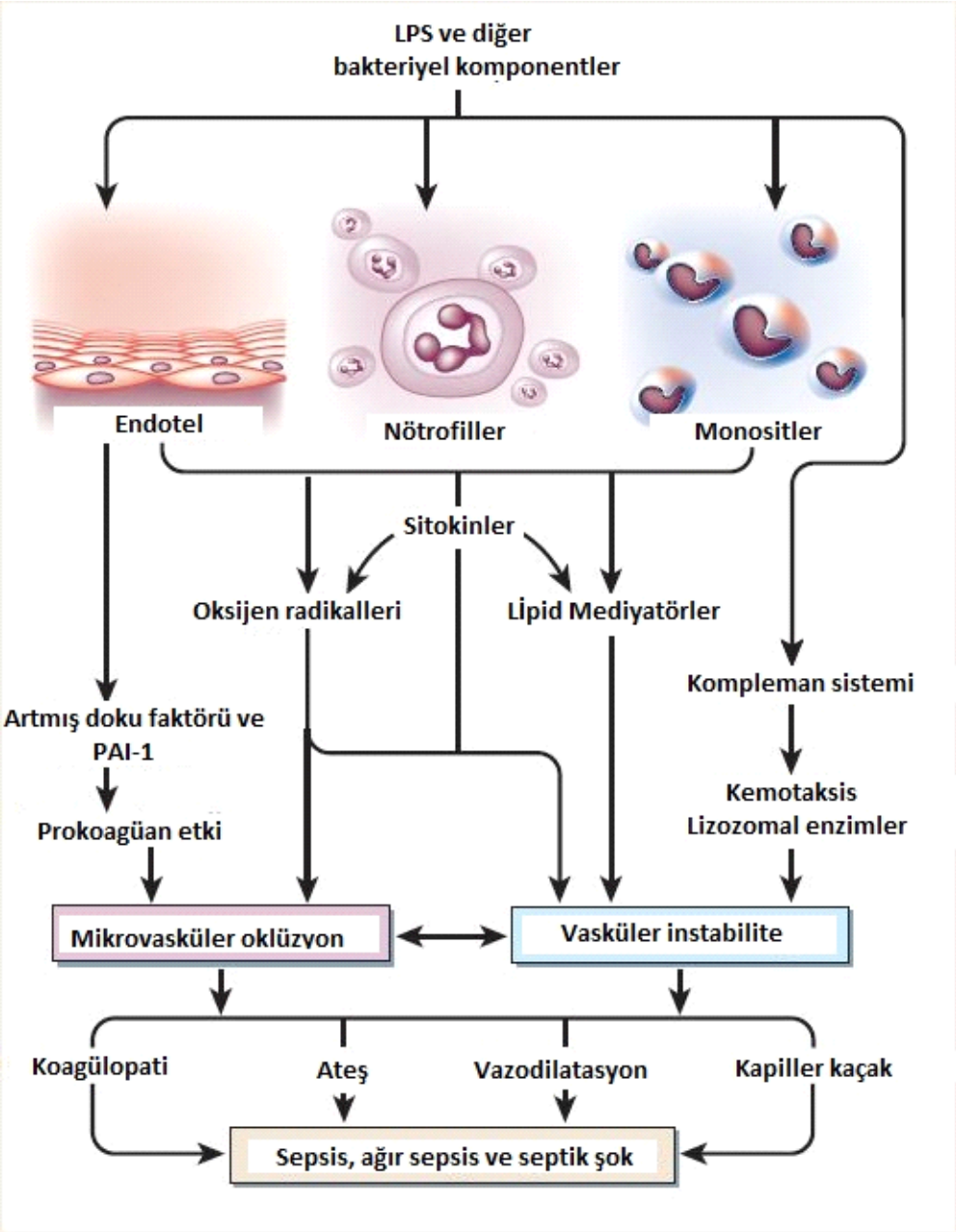


Şekil 4. Apoptotik hücrelerin tanınması hücre yüzeyinde görülen fosfaditilserin (PS) vasıtasıyla olur. Sistein rezidülerinin S-nitroziasyonu aminofosfolipid translokaz (APLT) enzimini inhibe eder (26).

Septik şok, tedavi edilemeyen sepsisin ölümle yaşam arasındaki son basamağıdır. Vasküler kaçağın meydana gelmesiyle intravasküler volüm kaybı ile sonuçlanan endotelyal hasar jeneralize ödem tablosunun gelişmesinden sorumludur (103). Bununla birlikte ağır sepsis hastalarında kardiyak disfonksiyon gözlemlenebilir (104). Sol ventriküler kalınlaşma ile ejeksiyon fraksiyonunda düşme meydana gelir (105). Benzer bulgular sağ kalp içinde geçerlidir (106). Septik şokta gelişen hipotansiyonun bir diğer nedeni de endotoksin ve endotoksine bağlı salınan sitokinler ve mediatörler sonucunda meydana gelen sistemik vasküler rezistanstaki düşüştür (107).



Şekil 5. Sepsiste organ disfonksiyonun moleküler biyolojisi. *PRR*s, patern tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors); *TLR*s, toll-like reseptörler; *NOD-LRR*, nükleotideoligomerizasyon alanı lökinden zengin tekrar protein reseptör (nucleotidoligomerization domain leucine-rich repeat protein receptors); *RLH*s; retinoik asitle indüklenebilen gen I- benzeri helikazlar (retinoic-acid-inducible gene I (RIG-I)-like helicases; *TNF*-α, tümör nekrozis faktör alfa (tumor necrosis factor alpha); *IL*-1, interlökin 1; *HMGB*-1, high mobility group box-1; *LPS*, lipopolisakkarit; *LTA*, lipoteikoik asit; PGN, peptidoglikan; *VSMC*s, damar düz kas hücreleri; *RBC*, eritrosit; *MPO*, myeloperoksidaz; *XOR*, ksantin oksidoredüktaz; i*NOS*, indüklenebilir nitrik oksit sentaz; *COX*-2, siklooksijenaz; *RAGE*, ileri glikasyon son ürünleri için reseptör (receptor for advanced glycation end products); *ROCK*; RhoA/Rho kinaz; *PARP*-1, poliadenozin-5-difosfat riboz polimeraz-1 (poly(ADP ribose) polymerase-1); *PAR*, proteaz ile aktive edilen reseptör (reprotease activated receptor); *ROS/RNS*, reaktif oksijen and nitrojen ürünleri; *NF*, nükleer faktör; *NADPH*, nikotinamid adenozin dinükleotit fosfat; *PAMP*s, patojen ilişkili moleküler yapılar (pathogen-associated molecular patterns); *DAMP*s, tehlike ilişkili moleküler yapılar (danger-associated molecular patterns) (26).



Şekil 6. Sepsisin vücuttaki genel ilerleyişi (23).

2.2. TAŞİKARDİLER

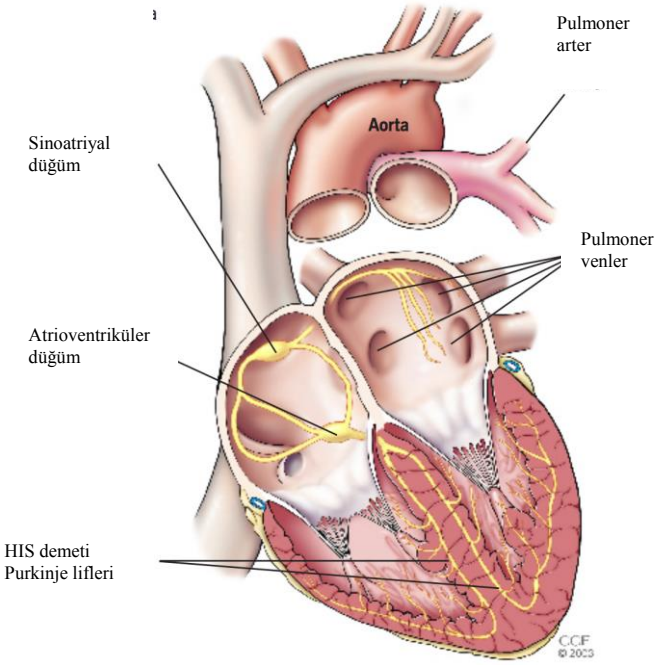
Kalp atım hızındaki anormallikler herhangi bir özel alete ihtiyaç duyulmadan ölçülebilir ve bir çok hastalığın erken klinik bir semptomu olabilir. Taşikardi ve bradikardi için genel kabul gören eşik değer 100 atım/dk ve 60 atım/dk olarak belirlenmekle birlikte klinik tecrübeler sedanter bir zamanda kalp hızının 90 atım/dk ile 50 atım/dk arasında olabileceği de vurgulanmaktadır (108). Spodick ve ark. (108) otonomik uyarım olmayan kişilerde normal kalp hızının 70 atım/dk civarlarında olduğunu belirtmiştir.

2.2.1. Elektrokardiyografi

Kalbin ileti sisteminde meydana gelen değişikliği gösterebilecek en iyi araç bir elektrokardiyogramdır (EKG). 12 derivasyonlu EKG bir kardiyak siklustaki miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu sırasındaki transmembranal voltaj farklılığını kaydeder. İntraventriküler iletim sisteminde meydana gelecek bozuklukları ve aritmileri en doğru şekilde gösterebilir. EKG antiaritmik ilaç kullanan hastaları, perioperatif işlem yapılan kişileri ve kritik hastaları monitorize etmek için rutin olarak kullanılmaktadır. ABD'de artık EKG; aralıkların ve genişliklerin anlık yorumunu sağlayan ve daha önce kaydedilmiş olanlarla karşılaştırmayı sağlayan yazılımlarla donatılmış dijital makinelerle birlikte kullanılmaktadır (109).

2.2.2. Kalbin İleti Sistemi

Kalbin iletim sistemi, kalp kasında uyarı oluşumu ve iletimi ile miyokardiyal kontraksiyonu sağlayan özel yapılarla oluşur. Normal kardiyak elektriksel iletim sağ atriyumun süperior ve posteriyorunda bulunan sinoatriyal düğümde başlar. Oluşan elektriksel uyarı sağ atriyum boyunca yayılarak sol atriyum ve interventriküler septumun tepesinde bulunan atriyoventriküler noda (AV düğümü) ulaşır. AV düğümde bekletilen uyarı daha sonra AV düğümden His demeti ve bunun dalları olan ventrikül fasikülleri ve en son Purkinje liflerinde hızlanır. Purkinje liflerinin dalları ise ventrikül miyokard hücreleri ile bağlantılıdırlar (110).



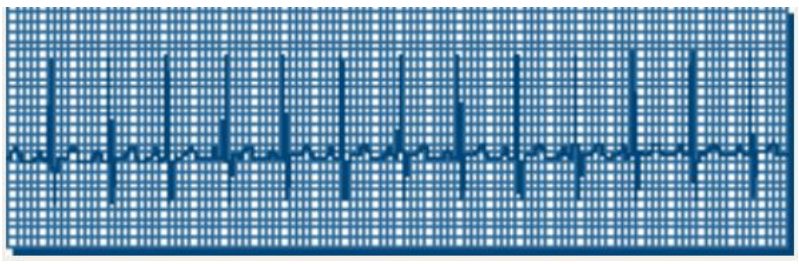
Şekil 7. Kalbin ileti sistemi (111).

2.2.3. Aritmiler

Kardiyak aritmiler kalp hızının anormal yavaş (<60 atım/dk), anormal hızlı (>100 atım/dk) veya düzensiz olması nedeniyle kalpte oluşan ritim bozukluklarıdır (112). Sepsis, hipovolemi, kalp hastalıkları gibi bir çok durum aritmilere neden olabilmektedir (113).

2.2.3.1. Erken Atımlar

Atriyum veya ventrikülden kaynaklanan erken atımlar en sık gözlemlenen kardiyak aritmilerdir (112).



Şekil 8. Taşikardi (>100 atım/dk[111])

2.2.3.2. Supraventriküler Taşiaritmiler

Hızlı, düzenli veya düzensiz olabilen ventrikülün üstünden kaynaklanan aritmilerdir (112). Düzenli supraventriküler taşikardiler sinüs taşikardisi, atriyal flatter, atriyoventriküler nodal reentran taşikardiler, atriyoventriküler resiprokal taşikardi ve atriyal taşikardidir. Düzensiz supraventriküler taşikardiler ise atriyal fibrilasyon, atriyal flatter ve multifokal atriyal taşikardilerdir (113).

2.2.3.2.1. Sinüs Taşikardisi

En sık gözlemlenen istisnaları olmakla birlikte patolojik olmayan daha sıklıkla fizyolojik olaylara uygun kardiyak cevabın oluşturduğu supraventriküler taşikardidir (113).

2.2.3.2.2. Atriyal Fibrilasyon

En sık gözlenen patolojik supravenriküler taşikardidir. ABD'de 3 milyondan daha fazla insanı etkilediği düşünülmektedir. Atriyumdaki bir çok ektopik odaktan çıkan elektriksel uyarımlarla meydana gelmektedir. Eğer normal sinüs ritmi olduğu bilinen bir hastada kendiliğinden gelişirse akut olarak değerlendirilirken, kronik atriyal fibrilasyon fiziksel aktiviteye veya diğer stres yaratan faktörlere cevap olarak kademeli olarak kalp hızında yükselmeyi ifade etmektedir (113).

2.2.3.2.3. Atriyal Flatter

Patolojik supraventriküler taşikardilerde ikinci sıklıkla gözlenen patolojik durumdur. Sağ atriyumdaki triküspit kapak çevresinde oluşan reentran mekanizma ile ortaya çıkmaktadır (113).

Sepsisteki hastalarda atriyal fibrilasyon ve atriyal flatter insidansı %31 olarak belirtilmiştir (114).

2.2.3.3. Ventriküler Taşiaritmiler

Ventriküler taşikardiler genellikle koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi kalp hastalıklarına eşlik ederler. Kalp hastalığı olmayan kişilerde ise ilaçlarla, elektrolit imbalansı veya kalıtsal hastalıklarla birlikte görülebilir (111,115).

2.2.4. Taşikardi ve Sepsis

Sepsiste sıklıkla, septik şok da ise her zaman kardiyovasküler sistem etkilenmiştir (7). Waisbren 1951' de sepsisin kardiyovasküler sisteme etkisini ilk

tanımlayan kişi olmuştur (116). Septik hastalar kardiyak outputu korumalarına rağmen hastaların strok hacimde ve ejeksiyon fraksiyonunda düşüş gözlenmektedir. Kardiyovasküler sistemdeki bozukluklar sepsiste %90'a varan ölüm oranlarıyla sonuçlanabilir (7). Parker ve ark. araştırmalarında kalp atım hızı <106 atım/dk olan septik hastaların daha iyi bir prognoza sahip olduklarını göstermiştir. Hastayla karşı karşıya kaldıktan sonra kalp atım hızlarında >18 atım/dk azalma olanlar ile <95 atım/dk altına inenlerde daha iyi bir yaşam beklentisi gelişmiştir (117).

Yoğun bakımda özellikle sepsis gibi ağır durumlarla karşılaşmış hastalarda kardiyak aritmilerin gelişmesine yatkınlardır (4). Ağır enfeksiyonlarda immün sistem ile sempatik sistem arasındaki etkileşimle sempatik sinir sistemi aktive olmasına bağlı olarak supraventriküler taşiaritmiler sepsisli hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Paroksizmal atriyal fibrilasyon/flatter insidansı sepsisli kritik hastaların neredeyse üçte birinde gözlenmektedir (15,113). Sempatik sistem ve immün sistem arasındaki bu etkileşim ilk başlarda fizyolojik olsa da bir süre sonra patolojik duruma dönüşmektedir (15). Ve bu durum ölümcül olmasından daha çok hastalığın şiddetiyle orantılıdır (4).

Aktive olan sempatik sinir sistemine bağlı olarak plazmada bulunan adrenalin ve noradrenalin düzeylerinin normalden çok daha fazla olduğu sıçan deneylerinde ve insan araştırmalarında gösterilmiştir (113). Genel olarak taşiaritmilerin mekanizmasından otomatisitenin artması, aktivitenin tetiklenmesi ve reentran mekanizmalar sorumlu görülse de iyon kanallarındaki değişikliklerde bundan sorumlu tutulabilir (10). Sempatik sistemin aktive olması ile hücrelere kalsiyum (Ca^{++}) girişi ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} açığa çıkışını arttırarak aritmojenik aktiviteyi kolaylaştırır (113).

Septik hastalarda sistemik vasküler rezistansda ki düşmeler kalp hızındaki artmayla birlikte kardiyak outputu normale hatta biraz daha fazlasına getirerek dengelenir. Kalp hızında oluşan uygunsuz yükselmeler katekolamin reseptörlerinde down-regülasyona neden olmaktadılar. Aşırı taşikardiden hastayı kurtarmak sepsisin indüklediği kardiyomiyopatiden ve daha ağır aritmilerden koruyucu etki göstermektedir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak, çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yatan sepsis tanısı almış (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committe kriterlerine göre) kırk sekiz saat ve üstü süredir yoğun bakımda yatan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Bilinen ciddi kalp kapak ve koroner arter hastalığı olanlar, sinüs ritmi dışında ritme sahip olanlar, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlar, gebeler, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Olguların monitorizasyonları ve tedavileri yoğun bakım klinik standartlarına uygun olarak yapıldı ve hastaların tedavilerine ve izlenen parametrelerine hiç bir müdahale yapılmadı. Tanıdan sonra alınan ilk kan değerleri hastanın 0. saat laboratuvar değerleri olarak kaydedildi ve takip eden kan değerleri buna uygun olarak kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalıkları, önceden kullandıkları ilaçlar, yatış tanıları, vücut sıcaklıkları ve başlangıç hemodinamik verileri kaydedildi. Hemodinamik optimizasyon, kliniğimizde rutin olarak kullanılan “Erken hedefe yönelik tedavi (Early goal directed therapy)” kılavuzuna göre yoğun bakım doktorları tarafından yapıldı. Kılavuza göre başlangıç volüm resusitasyonuna rağmen, kalp atım hızının (KAH) 100 atım/dakika’nın üstünde seyrettiği süre kaydedildi. Sonuç (exitus, taburculuk), yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Taşikardiye neden olabilecek faktörler ile kalp atım hızı arasındaki ilişki için bağıntı katsayısı (ρ) 0.4 ve üzeri, tip I hata olasılığı (α) 0.05 ve %90 güç ile en az 50 olgu gerektiğini hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılımı normal olan ikili verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi, dağılımı normal olmayanlarınki de Mann-Whitney-U testi, ordinal verilerin analizi için ki kare testi ve tekrarlayan verilerin analizi için iki yönlü ANOVA testi kullanıldı. Taşikardi ile ilişkili faktörleri analiz edebilmek için önce Pearson korelasyon analizi uygulandı. Ardından lineer regresyon testi yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma ya da sayı (%) olarak verildi ve $p<0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

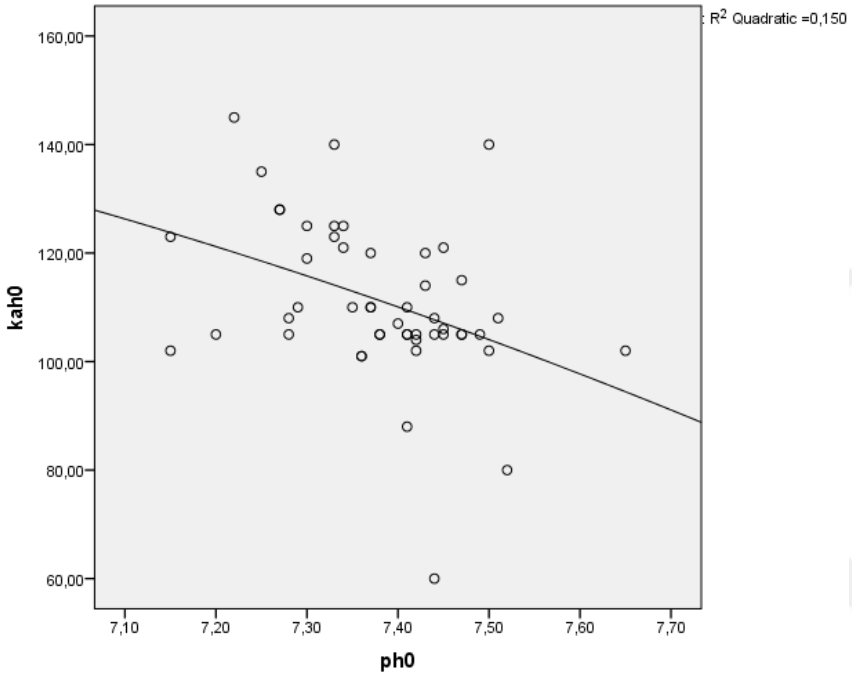
4. BULGULAR

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Temmuz-Aralık 2015 tarihleri arasında yatan sepsis tanısı almış 63 hasta incelendi. Çalışma dışı bırakılma kriterlerine sahip 13 hastanın çıkarılması sonrası geriye 20 kadın 30 erkek toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 50 hastanın 18 kişilik bölümü (%36) taburcu edilirken 32 kişilik bölümü (%64) öldü. Olguların özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

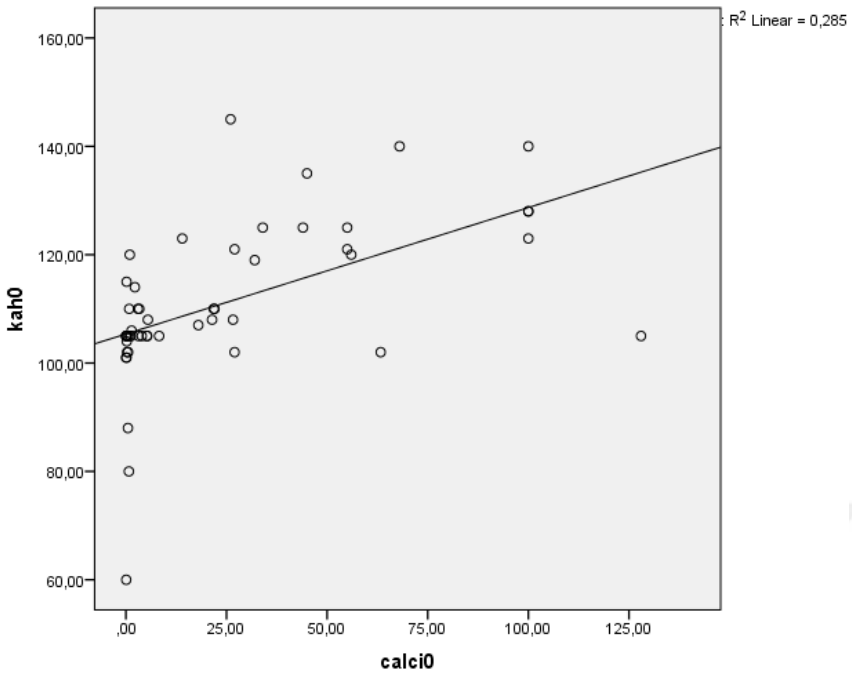
Tablo 5. Olguların özellikleri

	Ortalama	Standart sapma	%95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Yaş (yıl)	58.00	17.86	52.92	63.07
Kalp atım hızı>100 geçen süre (saat)	34.62	39.74	23.32	45.91
Yoğun bakımda yatış süresi (saat)	164.08	149.54	121.57	206.58
Hastanede yatış süresi (saat)	216.92	155.20	172.81	261.02
Ortalama arter basıncı (mmHg)	90.74	20.55	84.89	96.58
Kalp atım hızı (atım/dk)	111.12	14.62	106.9	115.27
SpO_2 (yüzde)	98.10	2.67	97.33	98.86
Hemoglobin (g/dl)	10.38	2.35	9.71	11.05
Hematokrit (%)	32.08	7.60	29.92	34.24
pH	7.39	0.09	7.36	7.42
pCO_2 (mmHg)	41.64	11.22	38.45	44.83
pO_2 (mmHg)	106.22	49.46	92.16	120.27
HCO_3 (mmol/L)	23.97	6.98	21.98	25.95
Baz açığı	-0.30	6.32	-2.10	1.49
Glukoz değeri (mg/dl)	139.56	48.30	125.83	153.28
Sodyum (mEq/L)	140.64	8.24	138.29	142.98
Potasyum (mEq/L)	4.18	0.95	3.91	4.45
Klor (mEq/L)	106.08	7.05	104.07	108.08
Kalsiyum (mEq/L)	7.64	1.05	7.34	7.94
Laktat düzeyi (mmol/L)	2.32	1.58	1.87	2.76
Vücut sıcaklığı (°C)	37.36	0.92	37.10	37.63
İlk bir saatte verilen sıvı miktarı (ml)	224.88	252.51	153.11	296.64
Pro-BNP (pg/mL)	5871.29	10405.06	2628.85	9113.74
C-reaktif protein (mg/L)	128.68	107.37	97.15	160.20
Prokalsitonin (ng/mL)	19.11	33.65	9.34	28.88
Beyaz hücre düzeyleri ($10^3/\mu L$)	17.13	11.30	13.91	20.34
$ScvO_2$ (yüzde)	76.65	8.08	73.15	80.14
Sanral venöz basıncı (mmHg)	7.73	5.83	5.21	10.26

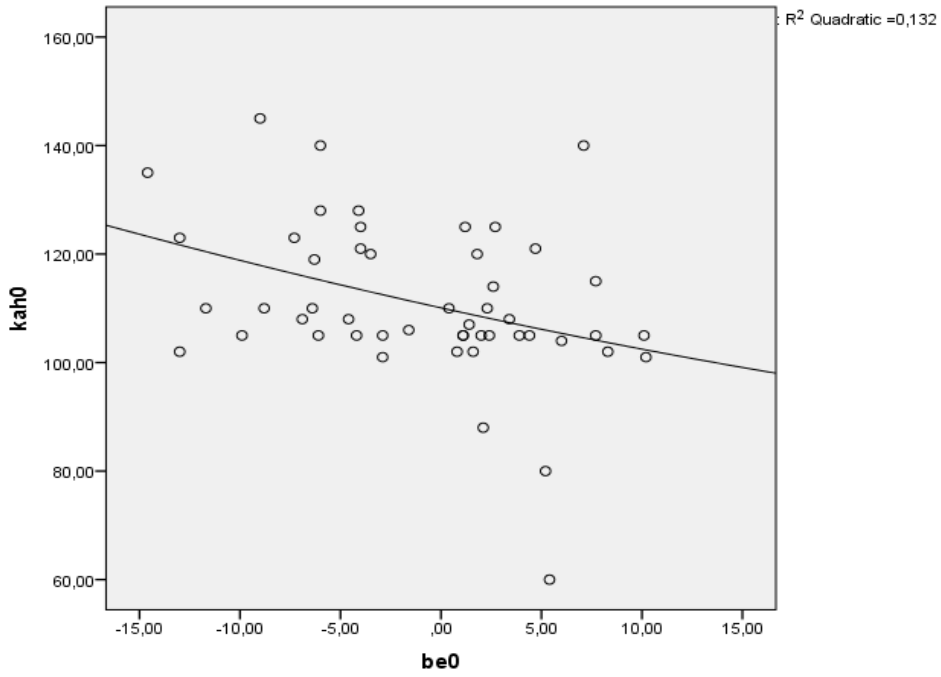
Hastaların verilerinin Pearson korelasyon testi ile incelenmesi sonucunda, taşikardi ile ortalama arter basıncı (OAB), pH, baz açığı, vücut sıcaklığı ve prokalsitonin arasında neden-sonuç ilişkisi açısından anlamlılık saptanmıştır ($p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.005$, $p<0.001$, $p<0.001$). Taşikardi ile korelasyonu olan faktörlerin ilişkileri Şekil 9-13'de gösterilmiştir.



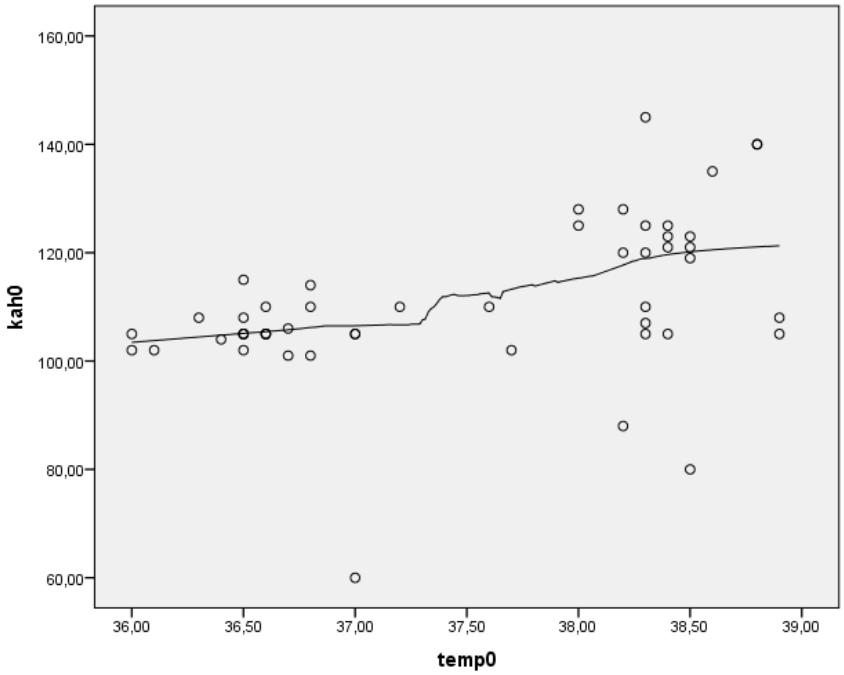
Şekil 9. Kalp atım hızı ve pH



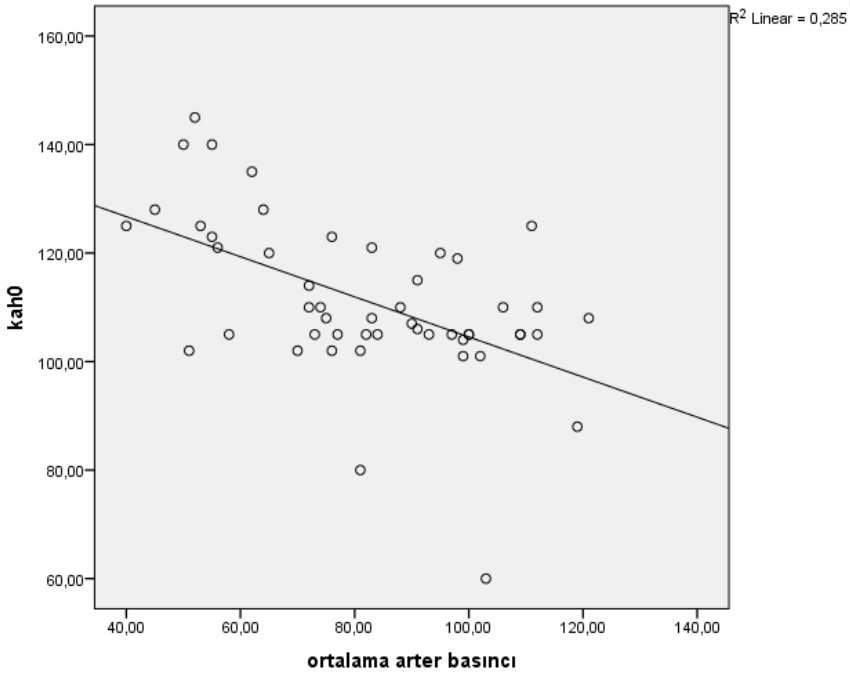
Şekil 10. Kalp atım hızı ve prokalsitonin



Şekil 11. Kalp atım hızı ve baz açığı



Şekil 12. Kalp atım hızı ve vücut sıcaklığı



Şekil 13. Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı

Tablo 6. Hasta verilerinin kalp atım hızına göre doğrusal regresyon analizi

Coefficients*					
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	269.138	260.149		1.035	0.307
Ortalama arter basıncı	-0.147	0.072	-0.238	-2.027	**0.049**
Hemoglobin	-0.808	0.725	-0.133	-1.115	0.271
pH	-40.345	33.588	-0.271	-1.201	0.236
pco2	-0.020	0.220	-0.016	-0.092	0.927
baz açığı	-0.179	0.497	-0.077	-0.360	0.721
Vücut sıcaklığı	4.199	1.742	0.271	2.410	**0.020**
Prokalsitonin	0.120	0.052	0.274	2.323	**0.025**

* Analizde kullanılan test doğrusal regresyon testi

Hastaların verilerinin tek tek Pearson korelasyon testiyle bakılmasıyla elde edilen anlamlı sonuçların doğrusal regresyon testiyle multivariyans analizinde incelenmesinde OAB, vücut sıcaklığı ve prokalsitonin değerleri arasında anlamlılık saptanmıştır ($p<0.05$).

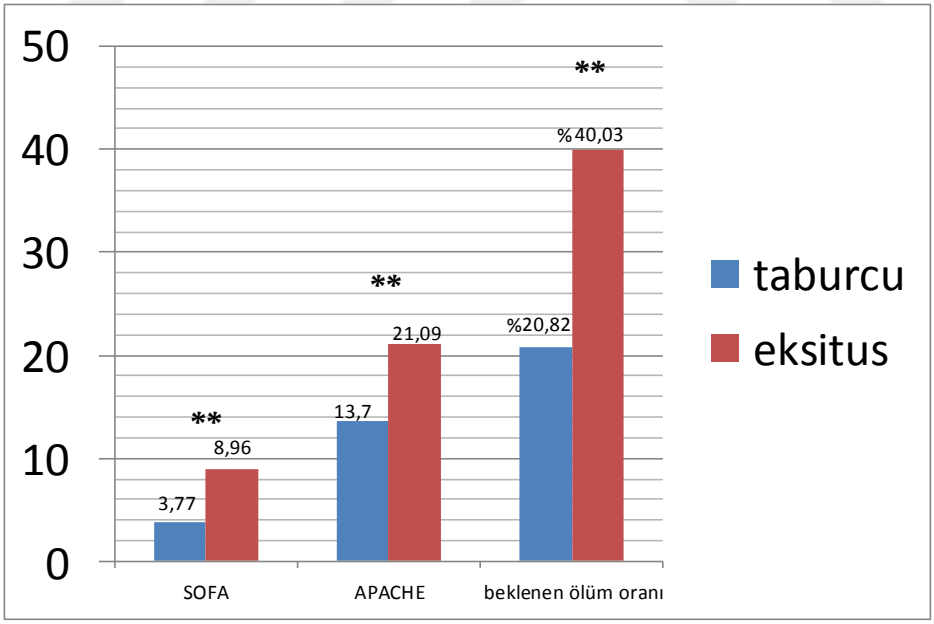
TABURCULUK DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların yoğun bakımda yatış süreleri 164.1 ± 149.5 (%95CI, 121.5-206.6), hastanede yatış süreleri ise 216.9 ± 155.2 (%95CI, 172.8-261.1) saat olarak belirlendi. Taşikardi ile yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Yaşayan ve ölen olgular birbirleri ile karşılaştırıldıklarında kalp atım hızının >100 atım/dakikanın üzerinde geçen süre, SOFA, APACHE ve beklenen ölüm oranı skorları açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 13,14).



Şekil 14. Kalp atım hızının 100 atım/dk'dan büyük olarak geçen sürenin mortaliteye etkisi.
*p<0.05



Şekil 15. Taburculuk durumuna göre SOFA, APACHE ve beklenen ölüm oranları
** p≤0.001

Toplam 7 olguda dobutamin, 17 olguda adrenalin, 37 olguda noradrenalin, ve 25 olguda esmolol kullanıldı. Kullanılan bu ajanlar ile kalp atım hızı, taşikardinin süresi ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı.

5.TARTIŞMA

Sonuçlarımız yoğun bakımda sepsis tanılı hastalarda taşikardi süresi uzadıkça mortalite oranının arttığını göstermektedir. Bu hasta grubunda yeterli volüm replasmanına rağmen ortaya çıkan taşikardi için ortalama arter basıncı, ateş ve prokalsitonin düzeyinin yüksekliği etiyolojik faktörler olarak saptanmıştır.

Genel olarak taşiaritmilerin mekanizmasından otomatisitenin artması, aktivitenin tetiklenmesi ve reentran mekanizmalar sorumlu görülse de iyon kanallarındaki değişiklikler de bundan sorumlu tutulabilir (10). Parker ve ark. (117), yoğun bakıma kabülde ve ilk 24 saat içinde kalp hızının <106 atım/dk olan hastaların daha iyi bir prognoz izlediğini tespit etmişlerdir (117). β1-blokerlerin sepsiste kardiyak fonksiyonları koruduğu gösterilse de bu etkinin taşikardiyi kırmasından daha çok barsak mukozası bütünlüğünü koruyucu etkisi ve lokal inflamatuvar yanıttaki TNF-α aracılı etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır (118). Ayrıca miyokardiyal apoptosiste de anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır (118).

Ateşin kalp atım hızını artırdığı çok öncelerden beri bilinmektedir. Fakat ateşin yoğun bakım hastalarının mortalitesine etkisi konusunda çelişkili raporlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar ateşin mortaliteyi arttırdığını iddia etse de bazı çalışmalar bir etkisinin olmadığını iddia etmiştir (119). Her ne kadar ateşi olan hastaların kalp atım hızları daha yüksek olsa da bulgularımız ateşin tek başına mortalite için bir risk faktörü oluşturmadığını göstermektedir. Çocuklarda yapılan retrospektif bir araştırmada vücut sıcaklığının her 1^{o}C artması ile kalp atım hızında yaklaşık 10 atım/dk yükselme olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca taşikardinin sıcaklığa göre belirli bir orandan daha üstte olması da hastaların septik şokta olabileceğini düşündürmesi açısından önemlidir (120). Bundan ayrı olarak ateşi olan hastalarda ateşin daha fazla fizyolojik stres yaratacağı bildirilmiştir. Ateşi olan hastaların ateşinin düşürülmesinde kullanılanan etkili yöntemlerin sağ kalımda anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (121,122). Leibovici ve ark. (123) ateşli hastalarda ateşten bağımsız olarak kalp atım hızının mortaliteye etkisini inceledikleri çalışmalarında, sepsise bağlı aşırı sempatik sistem aktivasyonunu kalp atım hızının vücut sıcaklığına oranına göre belirlemişlerdir. Kalp atım hızının vücut sıcaklığına göre belirli bir oranın üstünde olduğu durumlarda mortalitenin arttığını gözlemlemişlerdir. Bu oranın

mortalite için diğer değişkenlerden bağımsız risk faktörü olduğunu da vurgulamışlardır. Ancak bu oranın septik şok hastalarında bir değişiklik yapmadığını belirtmişlerdir (123). Çalışmamızda vücut sıcaklığının yükselmesi ile kalp atım hızının yükseldiği gösterilmiştir. Şekil 12'de görüldüğü gibi özellikle 37,5^{0}C da taşikardi için bir kırılma noktası oluşmaktadır. Ancak ateşin mortaliteye etkisi ile ilgili bir bulgu saptanamamıştır.

Prokalsitonin hiperkalsemi gibi durumlarda tiroid bezindeki C hücrelerinden kalsitoninin prehormonu olarak salgılanır ve normalde serum konsantrasyonu önemsenmeyecek kadar düşüktür (124). SIRS sonrası prokalsitonin sekresyonunu açıklayan bir mekanizma henüz bulunmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda prokalsitoninin karaciğer ve periferal kan mononükleer hücrelerde LPS ve sepsis ilişkili sitokinlerin tetiklemesi ile sekresyonunun başladığı düşünülmektedir (125,126). Prokalsitonin ve CRP değerleri infeksiyonun şiddeti ve organ yetersizliği ile korele bulunmuştur (127). Septik şok hastalarında, sepsis ve ciddi sepsis hastalarına göre CRP ve prokalsitonin değerleri daha yüksektir (128,129).

Prokalsitoninin bakteriyel infeksiyonun başlamasından kısa bir süre sonra serumda ölçülebilir düzeye geldiği bildirilmiştir (130). Prokalsitoninin ağır sepsisi tanımlamada birçok diğer mediatöre göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek olduğu belirtilmektedir (131). Özellikle prokalsitonin bakteriyemik enfeksiyonların tanımlanmasında oldukça önemli bir role sahip olduğu dile getirilmektedir. Prokalsitonin değerinin düşüklüğü kültür negatif hastalarda daha düşük kalp atım hızına eşlik edebileceği bildirilmiştir (132). Schuetz ve ark. (133), antibiyotik rejiminin kararında prokalsitonin değerlerinin önemine vurgu yapmıştır (133). Prokalsitonin değerinin taşikardi ile olan ilişkisini açıklayan net bir araştırma yoktur. Bu çalışmada prokalsitonin değerleri ile taşikardi arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu gözlemledik. Bu da taşikardinin etiyolojisinde inflamasyon ya da inflamatuvar mediatörlerin de olabileceği görüşünü güçlendirmektedir.

Düşük OAB ile takip edilen hastalarda akut böbrek hasarının insidansı artarken yüksek OAB ile takip edilen hastalar fazla pozitif sıvı dengesi ve vazopressör yükü altında kalmaktadırlar. İnotropik ajanlar miyokardiyal kontraktiliteyi arttırmasına rağmen miyokardiyal iskemiye de neden olabilmektedirler. Beta bloker ajanlar

özellikle kalp yetmezliği bulunan hastalarda sağ kalımı arttırsa da sepsis gibi durumlarda kardiyak outputun daha fazlasına ihtiyaç duyulan durumlarda dikkatli kullanılmalıdır (134). Vincent (135), makalesinde son olarak bu tip hastalarda normale yaklaşmayı hedeflememiz gerektiğini ve ciddi enfeksiyona bağlı olarak oluşan cevapların bir miktar hipotansiyonla birlikte taşikardi gelişmesinin ve kardiyak outputun artmasının normal olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedir (135).

Bu çalışmadaki bulgular arasında bulunan OAB ile taşikardi aralarındaki anlamlı birliktelik daha önceki araştırmalarda isoproterenol ile indüklenen taşikardinin OAB'de yaptığı düşüşle desteklenmektedir (136). Backer ve ark.'nın (137) yaptığı araştırmada dopamin ve norepinefrin kullanılan septik şoklu hastalarda kalp atım hızı ortalaması 95 atım/dk ve OAB 58 mmHg olarak bulunmuş OAB'da artma sağlandığı takdirde kalp atım hızının belirli bir seviyede tutulabileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kalp atım hızını belirgin bir seviyede tutmak için uygulanan özellikli uygulamalardan bahsedilmemiştir (137). Ancak böyle bir amaç için hastaların tansiyonunu belli oranda daha yüksek tutmanın sağ kalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir (138).

Ayrıca kültür negatif hastaların daha düşük kalp atım hızına ve daha yüksek OAB değerlerine sahip olduğu da bildirilmiştir (132). Ancak bizim araştırmamızda böyle bir ayrım yapılmadığından taşikardi ve OAB arasındaki ilişkinin böyle bir nedenden kaynaklandığını söylemek zordur.

İzotonik %0,9 NaCl (normal salin) infüzyonu alan hastalarda ki pH düşüşünü ve baz açığının negatif yönde kaymasını açıklayabilecek araştırmalar bulunsa da pH ve baz açığı ile KAH arasındaki bağlantıyı inceleyen pek fazla araştırma bulunmamaktadır (139).

Birçok araştırma ciddi metabolik asidozun kardiyovasküler sistemi miyokardiyal disfonksiyonu arttırarak ve vazopressör cevabı azaltarak kötüleştirdiğini belirtmiştir (140). Kalp atım hızına olan net etkisinden bahsedilmese de bu araştırmalarda pH>7.15 üzerinde bu durumu düzeltmek için sodyum bikarbonat tedavisi önerilmemektedir. Ancak laktik asidozla birlikte ciddi aritmilerin meydana gelebileceği de belirtilmiştir (140).

Elektrolit ve pH'daki değişiklikler kalpte ve dolaşım sisteminde önemli değişikliklere neden olabilen faktörlerdir. pH'daki değişiklikler ve asit-baz dengesindeki bozulmalar miyokardiyal kontraktiliteyi de etkilemektedir. Severi ve ark. (141) çalışmamızda bulunan pH ve kalp hızı arasındaki ilişkinin benzerini kendi hastalarında da bildirmişlerdir (141). Bu etki daha çok ekstrasellüler pH değerlerine bağlı olarak bulunmuştur (141). Çalışmamızda pH'yı etkileyen faktörler de (SID, Atot, $PaCO_2$) ayrı ayrı değerlendirmeye alınmış ve bu faktörlerin taşikardi ile tek başlarına ilişkisi gösterilememiştir. Yani pH'sı düşük olgularda taşikardi insidansının yüksek olmasının nedeni pH'yı düşüren faktörlerden bağımsız olarak direkt olarak pH düşüklüğüdür.

Belirgin bir eşik değerin altında OAB, septik hastalarda kritik vasküler yataklarda otoregülasyonun bozulmasına neden olur ve perfüzyon tamamen basınca bağlı hale gelir (2). "Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası", septik hastalarda OAB'nin >65mmHg olarak tutulması gerektiğini önermektedir. Ancak bu öneri her hasta için aynı olmamakla birlikte hastanın durumuna eşlik eden yandaş hastalıklarda bu öneriyi etkilemektedir (2). Bu çalışmada ortalama arter basıncını yükseltmek amacıyla kullanılan ajanlar ile kalp atım hızı, taşikardinin süresi ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanamasa da "Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası" vazopressör ajanlardan ilk ilaç olarak norepinefrini önermektedir (2). Norepinefrinin dopamine göre kalp hızında minimal etkisinin bulunması ve OAB'yi arttırmada daha potansiyel bir ilaç olması nedeniyle bu öneriyi yapmışlardır. Dopamin tedavisi ile aritmojenik etkinin daha fazla görülmesi de bir başka etkendir (2). Çalışmamızda kullanılan inotrop ya da vazopressör ajanlar ile taşikardi insidansı ya da mortalite açısından bir ilişki saptayamadık. Ana amacımız bu olmadığı için çalışmamızın dizaynı da bu ilişkiyi saptamak için uygun değildi. Bu konuyu araştırmak için randomize kontrollü geniş örnek hacimli çalışmalara gereksinim vardır.

Rivers ve ark. (142) tarafından 2001 yılında önerilen, hedefe yönelik erken tedavinin de yeni yapılan özellikle üç ana grup çalışmada; ProCESS, ARISE ve ProMISe; sağ kalım oranlarına etki etmediği gözlenmiş hatta ProMISe çalışması maliyeti gereksiz arttırdığını iddia etmiştir (142-145).

Çalışmamızda yoğun bakıma alınmadan önce ve yoğun bakımda beta bloker

kullanımının septik hastalarda taşikardi insidansına ve süresine bir etkisi olmadığını gözledik. Parker ve ark., geliş nabzı <106 atım/dk olanlarda daha iyi prognoz beklenmekle birlikte taşikardide kullanılan β-blokerlerin sağ kalıma etkisi hala tartışılmaktadır. Ancak hastada sepsis gelişmeden önce kronik β-bloker tedavisi alanların sağ kalım oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (7,127). β-bloker tedavisinin erken dönemde kullanılmasıyla ilgili sorgulanan bir durumda; oluşan taşikardinin patolojik mi yoksa basitçe sempatik sistemin hiperaktivitesine mi bağlı olduğudur. Eğer β-blokerlerin bu sağ kalımı arttırıcı etkisi anti-inflamatuvar, anti-apoptotik etkisinden kaynaklanıyorsa aynı benzer mekanizmayla statinlerin de bu durumda kullanılabileceği belirtilmektedir (127).

Ağır sepsisli hastalarda β-blokerler katekolaminerjik aktivitenin aşırı olduğu durumlarda terapötik amaçla kullanılabilmektedir. Ancak hangi hastalarda tam olarak uygulanabilirliği ile ilgili sorgulamalar cevap bulamamıştır. Ayrıca kalp dışı ameliyatlarda peri-operatif başlanan β-blokerlerin mortalite de %27 lik artışa neden olduğu belirtilmiş ve bu hastalarda daha çok inme ve hipotansif ataklar olduğu belirtilmiştir (146). Ancak yoğun bakıma yatışı olan hastaların daha önceden β-bloker tedavisi varsa bunun 30-günlük mortalite de azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (146). β-blokerlerin ağır sepsiste kullanımının temel nedeni aşırı taşikardiyi önlemek ve buna bağlı kalbin diyastolik dolumunu arttırmaktır. Septik sıçanlarda yapılan bir araştırmada düşük doz esmolol ile yüksek doz esmolol karşılaştırılmasında; yüksek doz esmololün kalbe daha koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir. Özellikle ölümcül endotoksemiden önce iki günlük β1-blokerlerin uygulanması sağ kalımda iyileşme sağlamıştır (146). Morelli ve ark. (147) yaptığı araştırmada septik şok ile takip edilen hastalara esmolol uygulanması sonrasında mortalitede anlamlı düşüş gözlenmiştir (147). Bunun haricinde β-bloker olarak yeni geliştirilen landiolol, esmolole göre daha iyi bir hemodinamik cevap sağlamış ancak sağ kalım veya mortalite üzerine etkisi tartışılmamıştır (113). β-blokerlerin her iki yönüyle anlatıldığı bu araştırmaların yanında bu çalışmada bu soruya net bir cevap bulunamamıştır (146). Bulgularımız sepsis hastalarında beta bloker kullanımının mortaliteye etkisi olmadığı yönündedir.

Araştırmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Örnek hacmi hesaplanırken taşikardiye neden olabilecek faktörler ile kalp atım hızı arasındaki ilişkiyi

saptayabilmek için gerekli olan olgu sayısı üzerine hesaplamalar yapılmıştır. Fakat çalışmamızda taşikardinin mortaliteye etkisi, kullanılan inotrop ve vazoaktif ilaçların kalp atım hızına etkisi gibi değişkenler de araştırıldı ve örnek hacmimiz bu gibi değişkenler için yeterli olmayabilir. İnflamasyonun değişik fazlarında (pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar) hemodinamik yanıtın değerlendirilebilmesi için daha çok mediatör çalışması gerekebilir. Bu da çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Ek olarak olguların intravasküler hacimleri ve kalp debileri daha ileri monitarizasyon araçları ile monitorize edilebilseydi daha değerli bilgiler elde edilebilirdi.

6.SONUÇ

Yoğun bakımda sepsis tanısı ile takip edilen olgularda taşikardi insidansı oldukça yüksektir. Bulgularımıza göre ortalama arter basıncı düşüklüğü, vücut sıcaklığının yüksek olması ve prokalsitonin değerinin yüksekliği taşikardi etiyolojisinde önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır. Kalp atım hızı ile arter kan basıncı ve vücut sıcaklığı arasındaki ilişki zaten iyi bilinmektedir. Fakat sonuçlarımız inflamasyon ile taşikardi arasında da ilişki olabileceğini göstermektedir. İnflamasyonun farklı dönemlerinde (proinflamatuvar-antiinflamatuvar) kalp atım hızı değişikliklerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca olguların taşikardik olarak geçirdikleri sürenin uzunluğu da mortalite için bağımsız değişken olarak saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Martin S. G., ve ark., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-1554.
2. Dellinger R.P., ve ark., Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41(2):580-637.
3. Zou L., ve ark., Toll-like receptor 2 plays a critical role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis. Crit Care Med. 2010;38(5):1335-1342.
4. Kuipers S., ve ark., Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. Critical Care. 2014;18:688 doi: 10.1186/s13054-014-0688-5
5. Russel J.A., Drug therapy: Management of sepsis. N Engl J Med. 2006;355:1699-1713.
6. Vincent J.L., ve ark., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive care medicine. 1996;22(7):707-710.
7. Merx M.W., Weber C., Sepsis and the heart. Circulation. 2007;116:793-802.
8. Landesberg, G., ve ark., Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. European heart journal. 2012;33(7):895-903.
9. Zambon, M., ve ark., Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: We could go faster. Journal of critical care. 2008;23(4):p. 455-460.
10. Aoki Y., ve ark., Role of ion channels in sepsis-induced atrial tachyarrythmias in guinea pigs. British Journal of Pharmacology. 2012;166:390-400.
11 Balik M., ve ark., Concomitant use of beta-1 adrenereseptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. Wien Klin Wochenschr. 2012;124:552-556.
12. Levy, M.M., ve ark., sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive care medicine, 2001. 2003;29(4):530-538.
13. Willenberg I., ve ark., Characterization of changes in plasma and tissue oxylipin levels in LPS and CLP induced murine sepsis. Inflamm Res. 2016;65(2):133-142 doi: 10.1007/s00011-015-0897-7
14. Hotchkiss, R.S., Karl I.E., The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348(2):138-150.
15. Pemberton P., ve ark., Is it time to beta block the septic patient?. Biomed Research International. 2015; Article ID 424308:1-6424308. http://dx.doi.org/10.1155/2015/424308.
16. Sakr, Y., ve ark., Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a muticentre, observational cohort study in the region of Piedmont. Minerva anestesiologica. 2013;79(9):993-1002.
17. Joannidis M., Kluge S., Sepsis im jahr 2014. Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2014;109(8):566-567.
18. Aygen, B., ve ark., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal infeksiyonları sürveyansı: epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yoğun Bakım Dergisi. 2001;1:122-30.
19. Celik , I., ve ark., Prevalence of hospital acquired infections in anesthesiology Intensive Care Unit. Fırat Medical Journal. 2005;10(3):165-228.
20. Kurt C., Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Güncel Bilgiler Işığında Sepsis. 2006;51:17-26
21. Vincent JL, ve ark., Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344-53.

22. Gökhan A., Sepsis ve Septik şok. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar. 2002;31:131-140.
23. Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002;420(6917):885-891
24. Brenmoehl J., ve ark., Genetic variants in the NOD2/CARD15 gene are associated with early mortality in sepsis patients. Intensive Care Med. 2007;33:1541-1548
25. Keel M. J. B., General Trauma Care and Related Aspects: Trauma Surgery II. Oestern H.J., Trentz O., Uranues S. (Ed.), Systemic infections and sepsis (s. 111-127). 2014;Heidelberg: Springer.
26. Cinel İ., Opal S. M., Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit Care Med. 2009;37(1):291-304.
27. Vincent C.L. ve ark., Sepsis definitions: time for change. Lancet. 2013;381(9868):774-775
28. Medzhitov, R., Toll-like receptors and innate immunity. Nature Reviews Immunology. 2001;1(2):135-145.
29. Majcherczyk, P.A., ve ark., Digestion of Streptococcus pneumoniae cell walls with its major peptidoglycan hydrolase releases branched stem peptides carrying proinflammatory activity. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(18):12537-12543.
30. Morath, S., A. Geyer, and T. Hartung, Structure–function relationship of cytokine induction by lipoteichoic acid from Staphylococcus aureus. The Journal of experimental medicine. 2001;193(3):393-398.
31. Wang, J., ve ark., Peptidoglycan and lipoteichoic acid from Staphylococcus aureus induce tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 (IL-6), and IL-10 production in both T cells and monocytes in a human whole blood model. Infection and immunity. 2000; 68(7):3965-3970.
32. Lavoie, P.M., ve ark., Understanding the mechanism of action of bacterial superantigens from a decade of research. Immunological Reviews. 1999;168(1):257-269.
33. Llewelyn, M. and J. Cohen, Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. The Lancet infectious diseases. 2002;2(3):156-162.
34. Schlievert, P.M., Enhancement of host susceptibility to lethal endotoxin shock by staphylococcal pyrogenic exotoxin type C. Infection and immunity. 1982;36(1):123-128.
35. Dinges, M.M. and P.M. Schlievert, Role of T cells and gamma interferon during induction of hypersensitivity to lipopolysaccharide by toxic shock syndrome toxin 1 in mice. Infection and immunity. 2001;69(3):1256-1264.
36. Eaves-Pyles, T., ve ark., Flagellin, a novel mediator of Salmonella-induced epithelial activation and systemic inflammation: IκBα degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. The Journal of Immunology. 2001;166(2):1248-1260.
37. Barnhart, M.M. and M.R. Chapman, Curli biogenesis and function. Annual review of microbiology. 2006;60:131.
38. Wynn J., ve ark., The host response to sepsis and developmental impact. Pediatrics. May 2010;125(5):1031-1041.
39. Booker E., Sepsis, severe sepsis, and septic shock: Current evidence for emergency department management. Emerg Med Pract. 2011;13(5):1-22; quiz 22-3.
40. Shankar-Hari M., ve ark., Do we need a new definition of sepsis. Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2015;41:909-911 doi: 10.1007/s00134-015-3680-x.
41. Kaukonen K.M., ve ark., Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med. 2015;372(17):1629-38.

42. Bone, R.C., ve ark., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest Journal. 1992;101(6):1644-1655.
43. Angus, D.C. and T. van der Poll, Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013; 369:840-51.
44. Bianchi, M.E., DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. Biol. 2007;81:1-5.
45. Akira, S., Uematsu S., Takeuchi O., Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006;124:783-801.
46. Williams, D.L., ve ark., Modulation of tissue Toll-like receptor 2 and 4 during the early phases of polymicrobial sepsis correlates with mortality. Critical care medicine. 2003;31(6):1808-1818.
47. Paterson, H.M., ve ark., Injury primes the innate immune system for enhanced Toll-like receptor reactivity. The Journal of Immunology. 2003;171(3):1473-1483.
48. Forchielli M.L., Walker W.A., The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. Br J Nutr. 2005;93(Suppl 1):41-48.
49. Jin M.S., Lee J.O., Structures of the Toll-like receptor family. and its ligand complexes. Immunity August. 2008;29:182-191.
50. Tsujimoto H., ve ark., Role of Toll-like receptors in the development of sepsis shock. 2008;29(3):315-21.
51. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A., Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature. 1997;388:394-7.
52. Kundakcı A., Pirat A., Toll benzeri reseptörler. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2012;10(2):63–73. http://doi.org/10.4274/tybdd.10.11.
53. Nomura F., ve ark., Cutting edge: endotoxin tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with down-regulation of surface Toll-like receptor 4 expression. J Immunol. 2000;164:3476Y3479.
54. Steinman R.M., The dendritic cell system and its role in immunogenicity. Annu Rev Immunol. 1991;9:271-96.
55. Banchereau J., Steinman R.M., Dendritic cells and the control of immunity. Nature. 1998;392:245-52.
56. De Smedt T., ve ark., Regulation of dendritic cell numbers and maturation by lipopolysaccharide in vivo. J Exp Med. 1996;184:1413-24.
57. Sozzani S., ve ark., Differential regulation of chemokine receptors during dendritic cell maturation: a model for their trafficking properties. J Immunol. 1998;161:1083-6.
58. Dieu M.C., ve ark., Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. J Exp Med. 1998;188:373-86.
59. Rescigno M., Granucci F., Ricciardi-Castagnoli P., Molecular events of bacterial-induced maturation of dendritic cells. J Clin Immunol. 2000;20:161-6.
60. Cinel İ., Dellinger R. P., Advances in pathogenesis and management of sepsis. Current Opinion in Infectious Disease. 2007;20:345-352.
61. Ogura Y., Sutterwala F.S., Flavell R.A., The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. Cell. 2006;126(4):659-662.
62. Dinarello C.A., Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood. 1996;87(6):2095-2147.
63. Martinon F., Burns K., and Tschopp J. rg., The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-ß. Molecular

Cell. 2002;10:417-426.
64. Sarkar A., ve ark., ASC directs NF-κB activation by regulating receptor interacting protein-2 (RIP2) caspase-1 interactions. The Journal of Immunology. 2006;176(8):4979-4986.
65. Fahy R.J., ve ark., Inflammasome mRNA expression in human monocytes during early septic shock. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;177(9):983.
66. Lara-Tejero M., ve ark., Role of the caspase-1 inflammasome in Salmonella typhimurium pathogenesis. The Journal of experimental medicine. 2006;203(6):1407-1412.
67. Brightbill H.D., ve ark., Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. Science. 1999;285(5428):732-736.
68. Wesche H., ve ark., MyD88: an adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex. Immunity. 1997;7(6):837-847.
69. Pahl H.L., Activators and target genes of Rel/NF-κB transcription factors. Oncogene. 1999;18(49).
70. Arcaroli J., ve ark., Variant IRAK-1 Haplotype is associated with increased nuclear factor–κB activation and worse outcomes in sepsis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006;173(12):1335.
71. Zaph C., ve ark., Epithelial-cell-intrinsic IKK-&bgr; expression regulates intestinal immune homeostasis. Nature. 2007;446(7135):552-556.
72. Liu Y.J., ve ark., TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. Annu Rev Immunol. 2007;25:193-219.
73. Martin M., ve ark., Role of the phosphatidylinositol 3 kinase-Akt pathway in the regulation of IL-10 and IL-12 by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. The Journal of Immunology. 2003;171(2):717-725.
74. Fukao T. and Koyasu S., PI3K and negative regulation of TLR signaling. Trends in immunology. 2003;24(7):358-363.
75. Pugin J.M., ve ark., Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993;90(7):2744-2748.
76. Masson S., ve ark., Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Critical Care. 2014;18(1):R6.
77. Opal S.M., ve ark., Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. Journal of Infectious Diseases. 1999;180(5):1584-1589.
78. Correia J.S., ve ark., Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(24):21129-21135.
79. Zanoni I., ve ark., CD14 Controls the LPS-induced endocytosis of Toll-like receptor 4. Cell. 2011;147(4):868-880.
80. Cohen J., Adjunctive therapy in sepsis: a critical analysis of the clinical trial programme. British medical bulletin. 1999;55(1):212-225.
81. Wang H., ve ark., HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science. 1999;285(5425):248-251.
82. Larkin E.A., ve ark., Staphylococcal and Streptococcal superantigens: Basic biology of Conserved Protein Toxins. The Open Toxinology Journal 03/2010; 3(2). doi: 10.2174/1875414701003020069
83. Levi M., Ten Cate H., Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med

1999;341(8):586-592.
84. Levi M. and Poll T., Inflammation and coagulation. Critical care medicine. 2010;38:S26-S34.
85. Ruf W., New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. The Journal of clinical investigation. 2010;120(9):3084.
86. Rauch U., ve ark., Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. Blood. 2000;96(1):170-175.
87. Lee W.L., Slutsky A.S., Sepsis and endothelial permeability N Engl J Med. 2010;363:689-691.
88. Sarma, J.V. and Ward P.A., The complement system. Cell and tissue research. 2011;343(1):227-235.
89. Charchaflieh J., ve ark., The role of complement system in septic shock. Clinical and Developmental Immunology. 2012;Article ID 407324:1-8 http://dx.doi.org/10.1155/2012/407324
90. Levy R.J., Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. Shock. 2007;28(1):24-28.
91. Rabuel C., ve ark., Human septic myopathy: induction of cyclooxygenase, heme oxygenase and activation of the ubiquitin proteolytic pathway. Anesthesiology. 2004;101(3):583-590.
92. Savill, J., Apoptosis in resolution of inflammation. Journal of Leukocyte Biology. 1997;61(4):375-380.
93. Maianski, N., ve ark., Functional characterization of mitochondria in neutrophils: a role restricted to apoptosis. Cell Death & Differentiation. 2004;11(2):143-153.
94. Raam B.J., Verhoeven A., Kuijpers T., Mitochondria in neutrophil apoptosis. International journal of hematology. 2006;84(3):199-204.
95. Sookhai S., ve ark., A novel therapeutic strategy for attenuating neutrophil-mediated lung injury in vivo. Annals of surgery. 2002;235(2):285.
96. Taneja R., ve ark., Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. Critical care medicine. 2004;32(7):1460-1469.
97. Fadok V.A., ve ark., Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. Journal of Clinical Investigation.1998;101(4):890.
98. Sanford A., ve ark., Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus. Rheumatology. 2006;45(2):178-181.
99. Daleke D.L., Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry. Journal of lipid research. 2003;44(2):233-242.
100. Fialkow L., Wang Y., Downey G.P., Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. Free Radical Biology and Medicine. 2007;42(2):153-164.
101. Galley H.F., Davies M.J., Webster N.R., Xanthine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. Critical care medicine. 1996;24(10):1649-1653.
102. Soriano F.G., ve ark., Potential role of polyadenosine 5'-diphosphate-ribose polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock. Critical care medicine. 2006;34(4):1073-1079.
103. Gustot T., Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. Current opinion in critical care. 2011;17(2):153-159.
104. Furian T., ve ark., Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. Journal of critical care.

2012;27(3):319. e9-319. e15.
105. Parker M.M., ve ark., Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Annals Of Internal Medicine. 1984;100(4):483-490.
106. Parker M.M., ve ark., Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. Chest Journal. 1990;97(1):126-131.
107. Hunter J., Doddi M., Sepsis and the heart. British journal of anaesthesia. 2010;104(1):3-11.
108 Spodick D.H., Normal sinus heart rate: Sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. Am Heart J. 1992;124:1119-1121
109 Surawicz B., ve ark., AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol. 2009;53:976
110. Beton O., Tandoğan İ., Kalbin ileti sistemi. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2011;4(6):1-8.
111. Cleveland Clinic., Ventricular tachycardia overview and treatment guide. erişim tarihi 30.12.2015 http://my.clevelandclinic.org/ccf/media/files/heart/guides/ventricular-tachycardia-guide.pdf.
112. Kastor John A., Cardiac arryhtmias encyclopedia of life sciences. 2002 (20 Aralık 2015). http://physiology.elte.hu/gyakorlat/cikkek/Cardiac%20arrhythmias.pdf
113. Link M. S., Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. N Engl J Med. 2012;367:1438-48.
114. Okajima M., ve ark., Landiolol, an ultra-short-acting β1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. World J Crit Care Med. 2015;4(3):251-257.
115. Pedersen C.T., ve ark., 2014 EHRA/HRS/APHRS Expert consensus on ventricular arrhythmias. Heart Rhythm Society. 2014;11(10);e166-e196. http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.024.
116. Waisbren B.A., Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella: a clinical and therapeutic study. AMA Arch Intern Med. 1951;88:467-488.
117. Parker M.M., ve ark., Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. Crit Care Med. 1987;15:923–929.
118. Wang Z., ve ark., Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysgunction. Journal of Surgical Research. 2016;200:283 e289.
119. Kushimoto S., ve ark., Body temperature abnormalities in non-neurological critically ill patients: a review of the literature. J Intensive Care. 2014;2(1):14 doi: 10.1186/2052-0492-2-14
120. Daymont C., ve ark., Heart rates in hospitalized children by age and body temperature. Pediatrics. 2015;135:1173-1181.
121. Young P., ve ark., Acetaminophen for fever critically ill patients with suspected infection. N Engl J Med. 2015;373:2215-2224.
122. Bernard G.R., ve ark., The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The ibuprofen in sepsis study group. N Engl J Med. 1997;336:912-918.
123. Leibovici L., ve ark., Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk

factor for mortality. Q J Med. 2007;100:629-634
124. Simon, L., ve ark, Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases, 2004;39(2):206-217.
125. Nijsten, M.W., ve ark., Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Critical care medicine, 2000;28(2):458-461.
126. Linscheid, P., ve ark., Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Critical care medicine, 2004;32(8):1715-1721.
127. Luzzani, A., ve ark., Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. Critical care medicine, 2003;31(6): p. 1737-1741.
128. Suprin, E., ve ark., Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? Intensive care medicine, 2000;26(9): p. 1232-1238.
129. Müller B., ve ark, Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Critical care medicine, 2000;28(4): p. 977-983.
130. Laszlo I., ve ark., Sepsis: From pathophysiology to individualized patient care. J Immunol Res. 2015;2015:510436. doi: 10.1155/2015/510436
131. Dreger N.M., ve ark., Urosepsis-etiology, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2015;112(49):837-48; DOI: 10.3238/arztebl.2015.0837
132. Phua J., ve ark, Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. Critical Care. 2013;17:R202.
133. Schuetz P., ve ark., Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch Intern Med. 2011;171(15):1322-31. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318.
134. Asfar P., ve ark., High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med. 2014;370:1583-1593
135. Vincent J.L., Safety considerations of septic shock treatment. Expert Opin Drug Saf. 2015;30:1-7.
136. Hershenson J., ve ark., Changes in hemodynamic parameters and cerebral saturation during supraventricular tachycardia. Pediatr Cardiol. 2012;33:286-289.
137. Backer D.D., ve ark., Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-789.
138. Pandharipande P.P., ve ark., Long-term cognitive impairment after clinical illness. N Engl J Med. 2013;369:1306-1316.
139. Correa T.D., ve ark., Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used?. Einstein. 2015;13(3):462-468.
140. Kimmoun A., ve ark., Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. Critical Care. 2015;19:175. doi: 10.1186/s13054-015-0896-7
141. Severi S., ve ark., Effect of electrolyte and pH changes on the sinus node pacemaking in humans. J Electrocardiol. 2002;35(2):115-24.
142. Rivers E., ve ark., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345:1368-1377.
143. Yealy D.M., ve ark., ProCESS Investigators., A randomized trial of protocolbased care for early septic shock. N Engl J Med. 2014;370:168393.
144. Peake SL, ve ark., ARISE Investigators., ANZICS Clinical Trials Group. Goaldirected resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014;371:1496506.
145. Mouncey P.R., ve ark., ProMISe Trial Investigators., Trial of early, goaldirected resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015;372:130111.

146. Hamzaoui O., Teboul J.L., The role of beta-blockers in septic patients. Minerva Anestesiol. 2015;81:312-319.
147. Morelli A., ve ark., Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:1683-91.

8. EKLER

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurulu

PROJENİN ADI: Sepsiste Taşikardi: Etiyoloji ve Prognoza Etkileri
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof.Dr. Alper KARARMAZ
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Ömer BAYGIN
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 29.04.2015-8

Sayın Prof.Dr. Alper KARARMAZ

47 protokol nolu "Sepsiste Taşikardi: Etiyoloji ve Prognoza Etkileri" isimli projeniz Enstitümüz Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Komisyon Başkanı

Prof. Dr. İnci ALİCAN

Prof. Dr. Serap AKYÜZ

Prof. Dr. Hülya AŞÇI

Prof. Dr. Ufuk YURDALAN

Prof. Dr. Dilşad SAVE

Doç. Dr. Nefise BAHÇECİK

Doç. Dr. Tolga GÜVEN

Doç. Dr. Hakkı ARIKAN

Yrd. Doç.Dr. Ümit UĞURLU

Yrd. Doç. Dr. Betül OKUYAN

Marmara Üniversitesi Göztepe Kampüsü Sağlık Bilimleri Enstitüsü 34688 Kadıköy / İSTANBUL
0 (216) 414 44 23/12 (Faks)
0 (216) 414 44 23
Ayrıntılı bilgi için M.R.ALKAN
saglik.ogrenci@marmara.edu.tr
http://saglik.marmara.edu.tr