

## SEPSİS SENDROMUNDA KLINİK BULGULAR VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Ömrüm UZUN

*Clinical findings and prognostic factors in sepsis syndrome.*

Tip teknolojisi ve uygulamasındaki gelişmeler, sepsis ve sepsis sekelleri (sepsis sendromu, septik şok) riskini arttırmıştır. Bu gelişmelerin başında, kateterlerin ve diğer invaziv ci-hazların yaygın kullanımı, prostetik cihaz yerleştirilmesi, kanser hastalarına uygulanan kemoterapi ve organ transplant alıcıları ile inflamatuvar hastalığı olanlarda kortikosteroid ve diğer immunosupresif tedavi yöntemleri gelmektedir. Öte yandan, yaşılarıın ve metabolik, neoplastik ya da immun yetmezliği olan hastaların yaşam süresinin uzaması, infeksiyon riskinin yüksek olduğu geniş bir popülasyonun ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Sepsis ve sepsis sekelleri insidansının tam olarak belirlenmesi oldukça zordur; sepsis spektrumu içinde yer alan klinik tabloların tanımı hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Nitelikim, çeşitli yaynlarda septik şokta mortalite % 10 ile % 90 arasında değişmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi'nin (Centers for Disease Control, CDC) verilerine göre, sepsis insidansı 1987 yılında 1979 yılına göre % 139 artarak 100, 000 kişide 74'den 176'ya ulaşmıştır (2). Sepsisli hastaların yaklaşık % 40'ında septik şok gelişmektedir (7) ve bu grupta mortalite % 77 ile % 90 arasında (12,14).

"Sepsis sendromu" yeni bir kavramdır (Tablo 1). Sepsis sendromunun tanımında bakteremi tanısı için gerekli olan pozitif kan kültürleri ile septik şok tanısı için gereken hipotansiyon bulunmamaktadır. Bu kavramın geliştirilmesinde amaç, bakteremi dokümantasyonundan ya da septik şok gelişmeden önce sepsise sistemik yanıtın saptanmasıdır. Sepsis sendromu Gram pozitif veya Gram negatif bakteriler, patojenik virusler, mantarlar veya riketsiyalar-dan kaynaklanabildiği gibi, ağır travma veya pankreatit gibi noninfeksiyöz prosesler de aynı tabloya neden olabilir. Sepsis sendromlu olguların yaklaşık % 55'inde bakteremi gösterilememektedir. Bakteremik olgularda Gram negatif organizmalar Gram pozitif organizmalara göre iki kat daha fazladır. Bakteremi gösterilemeyen hastaların % 75'inin antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda sepsis tablosundan sorumlu saptanamayan bir bakteriyel neden olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1. Sepsis sendromunun tanı kriterleri (1).

Klinik sepsis tanısı + Organ perfüzyonunda değişiklik kanıtları (Aşağıdakilerden en az biri):

- \*  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 280$  (pulmoner ve kardiyovasküler hastalık yok iken)
- \* Normalin üst sınırını aşan laktat düzeyi
- \* Oligüri (kateterli hastada idrar miktarının en az 1 saat süreyle  $<0.5 \text{ ml/kg}$  vücut ağırlığı olması)
- \* Mental durumda akut değişiklik

Pozitif kan kültürleri şart değildir.

### KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Sepsis sendromunda en sık rastlanan belirti atestir (Tablo 2). Mikroorganizmanın kendisi, duvar komponentleri ya da toksinleri, interlökin-1, tümör nekroz faktörü (TNF), lenfo-

toksin, interlökin-6 ve alfa-interferon gibi pirojenik sitokinlerin saliverilmesine yol açarak ateş neden olur (1). Ancak sepside normal veya düşük vücut ısısı da saptanabilir. Hipotermi yaşlıarda ve üremi, alkolizm gibi alitta yatan hastalığı olanlarda daha sık gelir.

Tablo 2. Sepsisin klinik belirtileri ve bulguları.

Klinik belirtiler	Bulgular
Ateş veya hipotermi	Arteriyel kan gazları
Üşüme-titreme	respiratuvar alkaloz
Mental durum değişikliği	metabolik asidoz
Deri lezyonları	alveoler-arteriyel oksijen gradientinde artma
Organ disfonksiyonu	Koagülasyon bozuklukları
renal	Granülositoz, granülositopeni
gastrointestinal	Kompleman sistemi aktivisyonu
pulmoner	
kardiyovasküler	

Sepside belki de ateşten önce ortaya çıkan ilk belirti hiperventilasyondur. Letarji, mental küntleşme, ajitasyon, davranış bozukluğu gibi mental durum değişiklikleri de erken tanıda ipucu olabilir. Bakteremik hastaların yaklaşık dörtte birinde saptanan mental değişikliklerin nedenleri multipl septik emboli, mikroabseler, immun kompleks gibi vaskülit, ateşin kendişi, bakteriyel toksinler, elektrolit dengesindeki bozukluklar ve nörotransmitterlerdeki değişikliktir (15).

Sepside görülen deri lezyonları deri ve yumuşak dokuların doğrudan bakterilerle invazyonuna, hipotansiyon ve dissemine intravasküler koagülasyona (DIC), ya da immun kompleks vaskülitine bağlıdır. Sellülit, erizipel ve fasiit *Campylobacter fetus*, *Vibrio vulnificus* ve diğer non-kolera *Vibrio*'lar, *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides* türleri, *Yersinia enterocolitica* ve *Serratia marcescens*'e bağlı sepside nisbeten sık rastlanan deri bulgularıdır (6). *Pseudomonas aeruginosa* bakteremilerinin % 5-25'inde septik emboli, tromboz ve çevre dokunun elastazlarla yıkımı sonucu gelişen ektima gangrenosum görülür. Sepsis ve DIC, simetrik periferik gangren tablosuya sonuçlanabilir (5).

Sepsis sendromunda bütün organ sistemlerinin etkilenmesi kaçınılmazdır. Sepsisin renal belirtileri hafif bir proteinüriden akut böbrek yetmezliğine dek değişir. Azotemi ve oligürü, şok gelişmeden önce glomerülonefrit (endokardit, şant nefriti) veya interstisyal nefrit sonucu meydana gelebilir. Hipotansiyon ve/veya hipovolemi, erken dönemde oligürünün başlica nedenleridir. Septik şokta akut tüberler nekroz tabloya eklenir.

Sepsise bağlı gastrointestinal değişikliklerin başında karaciğer fonksiyon bozukluğu gelir. Bakteremik hastaların % 54'ünde serum bilirubin düzeyinde yükselme saptanmıştır; % 34'ünde bilirubin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerindedir (4). Transaminazlar ve alkanen fosfataz enzimlerindeki artış genellikle normalin üst sınırının iki veya üç katıdır (13). Hepatosellüler disfonksiyonun endotoksin veya immun-kompleks mekanizmalarıyla geliştiği düşünülmektedir. Sepsis sendromunda mukozal kan akımının azalması, mide mukoza hücrelerinde hipoksi ve lizozimin açığa çıkması, üst gastrointestinal kanaldan stres kanamalarını kolaylaştırır faktörlerdir.

Sepside pulmoner belirtiler hiperventilasyon ile sınırlı kalabileceği gibi, erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS) da gelişebilir. ARDS için temel risk faktörlerinin şok ve trombositopeni olduğu belirlenmiştir (3). Mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği tablosu, arteriyel parsiyel oksijen basıncının alveoler parsiyel oksijen basıncına oranının 0.2 ve daha düşük olması, akciğer grafisinde bilateral infiltratlar, pulmoner kapiller "wedge" basıncının 15 mm Hg veya daha düşük ve statik total solunum sistemi kompliansının 50 ml/cm su veya daha düşük bulunması ARDS için tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir (8).

Endotoksin, periferik dolaşımı kalbi, sistemik vasküler direnci etkileyen çeşitli mediatör-

lerin salıverilmesine neden olur. Bu durum klinikte kalp hızının artması, ortalama arter basıncı ve kan basıncının düşmesi ile kendini gösterir. Başlangıçta kardiyak output ve kardiyak indeks artar, sistemik vasküler direnç düşer. Doku hipoksisinin ilerlemesi ve kardiyak fonksiyonların depresse olması, kardiyak output ve indeksin düşmesine, sistemik vasküler direncin artmasına yol açar; dokularda hipoksi ve laktat birikimi meydana gelir. Kardiyovasküler fonksiyonlardaki bu değişiklikler, endotoksinin doğrudan etkisinin yanısıra TNF ve interlokin-2'ye de bağlı görülmektedir (1).

Sepsisde hematolojik parametreler de etkilendir. Sola kaymayla birlikte lökositoz en sık rastlanan bulgudur. Bebeklerde, yaşlılarda, alkoliklerde ve kemik iliği rezervi düşük olan hastalarda nötrofillerin periferde kullanımı ve yıkımı, buna karşılık kemik iliğinin inflamatuvar mediatörlerle baskılanması sonucu nötropeni gelişebilir. İntravasküler trombin oluşumu ve fibrin birikimi, pihtlaşma faktörlerinin ve trombositlerin yıkımı ve sekonder fibrinoliz ile karakterize DIC tablosu, Gram negatif bakteremik hastaların yaklaşık % 10'unda gelişmektedir (7). İzole trombositopeni daha sık rastlanan bir bulgudur.

### PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTORLER

Sepsis sendromu erken tanı, agresif destekleyici tedavi ve uygun antibiyotik tedavisine karşı hala önemli oranda fatal seyretmektedir. Nitekim, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 1983-1989 yılları arasında saptanan 448 Gram negatif bakteremik hastada mortalite % 43 olup bu ölümlerin dörtte üçü doğrudan doğruya bakteremi veya baktereminin katkısı sonucu gelişmiştir (16). Sepsisde прогнозun öngörülmesini sağlayan değişkenlerin iyi bilinmesi, kötü prognostik kategoriye giren hastalarda mortalitenin azaltılmasına yönelik yeni tedavi yöntemlerinin zaman geçirilmeden uygulanmasını mümkün kılar (Tablo 3).

Tablo 3. Sepsis sendromunda başlıca prognostik faktörler.

* Yaş	* Sepsis etkeni
* Altta yatan hastalık	* Hipotermi
* Granülositopeni	* Şok
* Sepsis kaynağı	* Antimikrobiyal tedavinin
* Hastane infeksiyonu	uygunluğu

Yenidoğan döneminde ve ileri yaşlarda sepsise bağlı mortalite daha yüksektir (7,17). Yaşlılarda deri ve mukoza atrofisiyle bu savunma hattının zayıflaması, travma riskinin artması, onarım sürecinin yavaşlaması, primer ve sekonder humoralların yanıtta azalma, altta yatan hastalıklar ve uzun süreli üretral kateter uygulaması gibi girişimler infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır.

Altta yatan hastalığın sepsis прогнозuna etkisi hakkında ilk önemli çalışma 1962 yılında McCabe ve Jackson (9) tarafından gerçekleştirılmıştır: mortalite "hızla öldürücü" hastalık grubunda % 91, "sonuçta öldürücü" grupta % 66 ve "öldürücü olmayan" grupta % 11 bulunmuştur. Weinstein ve ark. (17) hematolojik maligniteler, diğer neoplazmalar ve sirozda bakteremiden ölüm riskinin iki kat ve daha fazla olduğunu göstermiştir.

Granülositopeni, hematolojik maligniteler, aplastik anemi ve solid tümörler de konakçı savunmasını bozan önemli bir faktördür. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde granülositopenik hastalarda doğrudan doğruya bakteremiye bağlı ya da baktereminin katkısının olduğu ölümler, granülositopenik olmayanlara göre iki kat fazla bulunmuştur (sırasıyla % 38 ve % 19) (16).

Solunum sisteminde kaynaklanan sepsis sendromunda mortalite, üriner sistem ve yara infeksiyonları gibi diğer kaynaklara bağlı sepsisden daha yüksektir (17).

Hastanede gelişen sepsis sendromunda прогнозun daha kötü olmasında rol oynayan temel nedenler altta yatan hastalığın ağırlığı, uygulanan invaziv girişimler ve hastane florasını multipl dirençli bakterilerin oluşturmasıdır (10). Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotikle-

rin yaygın bir şekilde uygulanması, duyarlı mikroorganizmaların ölmesine ve gerek kromozomal gerekse plazmid veya transposon yoluyla direnç geliştirenlerin yaşamasına neden olmuştur.

Sepsise yol açan mikroorganizma türü mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. *Pseudomonas* ve polimikrobiyal bakteremilerde прогноз daha kötüdür (11, 17).

Ateş oluşturamamanın prognostik önemi halen tartışma konusu olmakla birlikte mortalitenin hipotermik hastalarda daha yüksek olduğu kabul edilmektedir.

Şok ve organ yetmezliği, sepsisde mortaliteyi artıran komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Septik şok gelişen olgularda tedaviye karşın mortalite % 80 ve üzerindedir.

Sepsis kaskadının geriye döndürülmesinde en önemli komponentlerden biri de uygun antibiyotik tedavisiidir. Uygun tedavi verilmeyen hastalarda ölüm oranı belirgin şekilde artmaktadır (16,17).

Sepsis sendromunda прогнозu olumsuz yönde etkileyen faktörlerin multivariat analizi, hangi değişkenlerin en önemli olduğunu ortaya koyar ve relativ etkilerine göre sıralamayı sağlar. Gram negatif bakteremik hastaları kapsayan araştırmamızda multivariat analizde, alta yatan hastalık, granülositopeni, şok, organ yetmezliği ve hastanede gelişen baktereminin прогнозu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür (16).

Sonuç olarak, sepsis sendromu bütün organ sistemlerinin etkilendiği, bakteremi ile başlayıp irreversible şoka dek değişen bir spektrum içinde yer alır. Morbidite ve mortalitenin azaltılması, erken tanı ve uygun tedaviyle mümkünür. Sepsis düşünülen her hastada kötü прогнозa işaret eden bulguların ve özelliklerin olup olmadığı araştırılmalı ve прогнозu kötü olan hastalarda daha ileri tedavi yöntemleri zaman yitirmeden uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bone R C: The pathogenesis of sepsis, *Ann Intern Med* 115: 457 (1991).
2. Centers for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia - United States, 1979-1987, *MMWR* 39:31 (1990).
3. Fein A M, Lippmann M, Holtzman H, Eliraz A, Goldberg S K: The risk factors, incidence and prognosis of ARDS following septicemia, *Chest* 83: 40 (1983).
4. Franson T R, Hierholzer W J, LaBrecque D R: Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia, *Rev Infect Dis* 7: 1 (1985).
5. Goodwin J N, Berne T V: Symmetric peripheral gangrene, *Arch Surg* 108: 780 (1974).
6. Harris R L, Musher D M, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, Williams T W, Young L S: Manifestations of sepsis, *Arch Intern Med* 147: 1895 (1987).
7. Kreger B E, Craven D E, McCabe W R: Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients, *Am J Med* 68: 344 (1980).
8. Laufe M D, Simon R H, Flint A, Keller J B: Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients, *Am J Med* 80: 1022 (1986).
9. McCabe W R, Jackson G G: Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology, *Arch Intern Med* 110: 847 (1962).
10. McGowan J E, Hall E C, Parrott P L: Antimicrobial susceptibility in gram-negative bacteremia: Are nosocomial isolates really more resistant? *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1855 (1989).
11. Miller P J, Wenzel R P: Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections, *J Infect Dis* 156: 471 (1987).
12. Parker M M, Parillo J E: Septic shock: Hemodynamics and pathogenesis, *JAMA* 250: 3324 (1983).
13. Sikuler E, Guetta V, Keynan A, Neumann L, Schlaeffer F: Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia, *Arch Intern Med* 149: 2246 (1989).
14. Sprung C L, Caralis P V, Marcial E H, Pierce M, Gelbard M A, Long W M, Duncan R C, Tendler M D, Karpf M: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study, *N Engl J Med* 311: 1137 (1984).
15. Syrjanen J: Central nervous system complications in patients with bacteremia, *Scand J Infect Dis* 21: 285 (1989).
16. Uzun Ö, Akalın H E, Hayran M, Ünal S: Factors influencing prognosis in gram-negative bacteremia: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital (in press).
17. Weinstein M P, Murphy J R, Reller L B, Lichtenstein K A: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis, *Rev Infect Dis* 5: 54 (1983).