



TC  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA  
SIVI MÖNİTÖRİZASYONU YÖNTEMLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GİZEM DEMİR ŞENOĞLU

Düzce-2018





TC  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA  
SIVI MÖNİTÖRİZASYONU YÖNTEMLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. GİZEM DEMİR ŞENOĞLU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. GÜLBİN SEZEN  
Başast. Uz. Dr. FULYA YILMAZ

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman benden desteğini esirgemeyen, bana klinik bakış açısı kazandıran, her daim yanımda olan değerli hocalarım Doç. Dr. Murat Yaşar Özkalkanlı ve Doç. Dr. Gülbin Sezen'e

Geçirmiş olduğum dört yıl boyunca deneyim ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimime yardımcı olan İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesinde Doç. Dr. Zeki T. Tekgöl, Başast. Uz. Dr. Fulya Yılmaz ve tüm uzman doktorlara, asistan arkadaşlarıma;

Son yılımda beni sevgiyle kucaklayan ve sonradan katılmış olmama rağmen içtenlikle sahiplenen Düzce Üniversitesi Anestezi Kliniğine

Bu süreçte elini hep omuzumda hissettiğim çok sevgili eşim Yusuf Şenoğlu, son iki yılımın neşesi kızım Zeynep Şenoğlu ve beni bugünlere getiren, her koşulda güçlü ve kararlı olmayı öğreten aileme teşekkür ederim.

**Aralık, 2018**

**Dr. Gizem DEMİR ŞENOĞLU**

## TÜRKÇE ÖZET

**Amaç:** Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) sepsis tanılı hastalarda sıvı resüsitasyonuna yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan santral venöz basınç (SVB), arteriyel basınç dalga değişimi (PPV), inferior vena kava (İVK) indeks ölçümü gibi yöntemlerin etkinliğini, birbiriyle olan korelasyonunu ve kullanılabilirliğini saptamak.

**Gereç ve Yöntem:** YBÜ'de sepsis tanılı mekanik ventilatörle solunumu sağlanan 18 yaş üzeri 36 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Sıvı replasmanı öncesi SVB, İVK çapı (ekspiryum ve inspiryumda), PPV değerleri ölçüldü. Sıvı replasmanı olarak her hastaya 500ml %0,9 NaCl izotonik solüsyon 30 dakika içerisinde intravenöz infüzyon şeklinde verildi ve takibinde 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda aralıklı olarak hemodinamik değişiklikler değerlendirilerek kaydedildi. Ultrasonografi ile 2-6 mHz curvilinear prob kullanılarak subksifoid pencereden inspiryum ve ekspiryumdaki inferior vena kava çapları belirlendikten sonra İVK indeksleri hesaplandı. PPV ölçümü arter kanülasyonu ile monitör tarafından gerçekleştirildi. Monitör yardımıyla kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve SVB ölçümleri de kayıt altına alınmıştır. İstatistiksel olarak tüm bu ölçümlerin etkinliği ve birbiriyle olan korelasyonu değerlendirildi.

**Bulgular:** Kısa süreli 500 ml sıvı resüsitasyonu sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, PPV, İVK distensibilite indeksi (İVKdi) ve SVB ölçümlerinde anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Ancak İVK indeksleri ve diğer ölçümler arasında korelasyon bulunamamıştır. En fazla değişimler tedavinin 10. ve 15. dakikalarında gerçekleşmekte olup bu dönemde özellikle SVB, PPV, diyastolik kan basıncı ve İVKdi' de belirgin değişiklik gözlenmiştir.

**Sonuç:** Sıvı resüsitasyonuna yanıtı değerlendirmede sistolik ve diyastolik kan basıncı, PPV, İVKdi ve SVB ölçümleri istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Günümüzde yapılan çalışmalara bakıldığında PPV ve İVK indeksi gibi dinamik ölçümlerin daha üstün olduğu gösterilmektedir. Literatür ışığında günümüzde ultrasonografinin yaygınlaşması, non-invaziv ve dinamik bir gösterge olması nedeniyle İVK ölçümlerinin daha tercih edilebilir olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Sıvı resüsitasyonu, sepsis, santral venöz basınç, arteriyel basınç dalga değişimi, inferior vena kava indeksi

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine the efficacy, correlation and usability of methods such as central venous pressure (CVP), pulse pressure variation (PPV), inferior vena cava (IVC) index measurement for the evaluation of response to fluid resuscitation in patients with sepsis in the intensive care unit (ICU) .

**Material and Methods:** A total of 36 patients over 18 years of age with mechanical ventilation with sepsis in the ICU were evaluated prospectively. CVP, PPV and IVC diameters (expiratory and inspirium) were measured before fluid replacement. As a fluid replacement, 500 ml of 0.9% NaCl isotonic solution was given intravenously in 30 minutes. and hemodynamic changes were evaluated and recorded intermittently in the 1, 5, 10, 15 and 30<sup>th</sup> minutes. Ultrasonography revealed with a 2-6 mHz curvilinear probe from subxiphoid window and after determining the diameter of the inferior vena cava in expiration and inspiration, the IVC indexes were calculated. PPV measurement was performed by the monitor with arterial cannulation. Heart rate, systolic and diastolic blood pressure and CVP measurements were also recorded from the patient monitor. The effectiveness and correlation of all these measurements were evaluated.

**Results:** Systolic and diastolic blood pressure, PPV, IVC distensibility index (IVCdi) and CVP measurements were significantly different after short term 500 ml fluid resuscitation. However, there was no correlation between IVC indexes and other measurements. The most frequent changes occurred at the 10th and 15th minutes of the treatment and there was a significant change in CVP, PPV, diastolic blood pressure and IVCdi.

**Conclusion:** Systolic and diastolic blood pressure, PPV, IVCdi and CVP measurements were found to be statistically significant in evaluating the response to fluid resuscitation. Current studies show that dynamic measurements such as PPV and IVC index are superior to others. Due to the widespread use of ultrasonography, we think that IVC measurements would be more preferable because it is a non-invasive and dynamic indicator.

**Key words:** Fluid resuscitation, sepsis, central venous pressure, pulse pressure variation, inferior vena cava index

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Sepsis	2
2.1.1. Sepsis Tanımı	2
2.1.2. Sepsis Etiyopatogenezi	3
2.1.3. Enfeksiyon ve Sepsis için Risk Faktörleri	4
2.1.4. Sepsis Patofizyolojisi	4
2.1.5. Septik Şokun Hemodinamik Profili	7
2.1.6. Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi	11
2.2. Hemodinamik Monitörizasyon	15
2.2.1. Santral venöz Basınç Ölçümü ve monitörizasyon	15
2.2.2. Arteriyel Basınç Dalga Değişiminin (PPV) ölçümü ve Monitörizasyonu	16
2.2.3. Ultrasonografik Monitörizasyon	17
2.2.4. Pasif Bacak Kaldırma Testi	22
3. Gereç ve Yöntem	23
3.1. İstatiksel Metod	24
4. Bulgular	25
5. Tartışma	31
6. Sonuç	36
7. Kaynaklar	37

## SİMGE VE KISALTMALAR

APACHEII: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

DAB: Diyastolik arteryel basınç

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

EGDT: Erken hedefe yönelik tedavi

eİVKmax: Expiryumdaki maksimum vena kava inferior çapı

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

GKS: Glasgow koma skoru

iİVKmin: İnspiryumdaki minimum vena kava inferior çapı

İJ: İnternal juguler

İVK: İnterior vena kava

İVKki: İnterior vena kava kollapsibilite indeksi

İVKdi: İnterior vena kava distensibilite indeksi

İVV: intravasküler volüm

LVOT: Sol ventriküler çıkış yolu

OAB: Ortalama arter basıncı

qSOFA: Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment

PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı

PP: Nabız basıncı

PPV: Arteryel basınç dalga değişimi

SAB: Sistolik arteryel basınç

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment

SSC: Sepsis Surviving Campaign

SV: Stroke volüm

SVB: Santral venöz basınç

USG: Ultrasonografi

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen durumu kritik hastalarda yeterli kardiyak debi ve doku oksijenizasyonunun sağlanması için intravasküler volüm (İVV) miktarı yeterli düzeyde olmalıdır. YBÜ' ye kabul edilen hastaların üçte birinde dolaşım şoku mevcuttur (1). Erken tanı konulmasının ardından hemen tedavi edilmesi, hücre hasarı ve ölümünü engelleme açısından çok önemlidir (2). Düzeltilmemiş hipovolemi kadar aşırı sıvı resüsitasyonu da komplikasyonlara sahiptir. Bu nedenle, sıvı tedavisinin etkinliğini tahmin etmek için güvenilir yöntemlere sahip olmak, sıvı tedavisine yanıt veren ve fayda görecektir hastaları ayırmak son derece önemlidir.

Yoğun bakımda yatmakta olan özellikle sepsis ve septik şok gibi erken dönem sıvı replasmanı ile mortalite ve morbiditenin azalacağı hastalarda sıvı tedavisi ilk ve öncelikli adımdır. Septik şok çoğunlukla göreceli ya da tam sıvı açığı ile birlikte dir. Bu açık dışarıya (kusma, terleme gibi) ya da içeriye (peritonit) kayıplara bağlı olabileceği gibi, vazodilatasyon ve periferik göllenmenin etkisiyle de gerçekleşebilir. Deneysel ve klinik septik şokun erken evreleri düşük dolum basınçları ve düşük kardiyak debi ile karakterizedir. Hiperdinamik tablo ancak sıvı tedavisinden sonra belirginleşir. Bu nedenle septik şokun tedavisinde ilk aşamada kan ve plazma hacmini arttırarak kardiyak debiyi yükseltmek hedeflenmelidir. Sepsise bağlı miyokard depresyonuna rağmen, sıvı resüsitasyonu ile kardiyak debinin % 25-40 oranında arttırılabildiğini belirten yayınlar mevcuttur (3). Bu hastalar için intravasküler volüm durumunun tespiti fizik muayene, laboratuvar sonuçları veya hemodinamik izlem teknikleri vasıtasıyla değerlendirilebilir.

Günümüzde hemodinamik monitörizasyon için birçok invaziv veya invaziv olmayan yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler sayesinde dinamik veya statik ölçümlerle intravasküler volüm durumu belirlenebilmekte ve sıvı yanıtılığı öngörülelebilmektedir (4). Prospektif olarak düzenlediğimiz bu çalışmada; sepsis hastalarında sıvı resüsitasyonu sırasında uygulanmış invaziv sistolik arteryel basınç (SAB), invaziv diastolik arteryel basınç (DAB), kalp atım hızı (KAH), santral venöz basınç (SVB), inferior vena kava kollapsibilite (İVKkİ) ve distensibilite indeksleri (İVKdi) , arteryel basınç dalga değişimi (PPV) gibi hemodinamik yanıtı değerlendiren yöntemlerin sıvı tedavisine cevaplılığı göstermeleri açısından etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Sepsis

#### 2.1.1. Sepsis Tanımı:

Sepsis, enfeksiyona karşı bozulmuş konakçı yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır. Enfeksiyonun neden olduğu fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormallik sendromudur (5).

Sepsis kelimesi “bakteri varlığında hayvansal veya bitkisel organik maddelerin ayrışması” için kullanılan orijinal Yunanca [σήψις] bir sözcüktür. Corpus Hippocraticum'da, sepidon [σηπεδών] (“ağların bozulması”) ile eşanlamlı olarak bulunur. Aristoteles, Plutarch ve Galen, sepsis [σήψις] kelimesini Hipokrat ile aynı anlama sahip olarak kullanmışlardır. Günümüze kadar, sepsis kelimesi 2700 yıl boyunca az çok değişmeyen bir anlamla kullanılmaya devam etmiştir. Hugo Schottmuller, 1914 yılında sepsisin modern tanımını oluşturmuş ve enfeksiyon varlığının hastalığın temel bir bileşeni olduğunu açıklayan ilk kişi olmuştur. Sonraki çalışmalar ile mikroplar ve süpüratif enfeksiyonlar veya sistemik semptomlar ile altta yatan hastalık olarak enfeksiyonlar ve klinik bulguları arasındaki nedensel bağlantı doğrulanmıştır (6).

Dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup her yıl 26 milyon kişi sepsisten etkilenmekte ve neredeyse her 4 oğudan biri hayatını kaybetmektedir. Teknolojik ilerlemelere, yoğun bakım standartlarının artmasına ve daha etkili antibiyotikler bulunmasına rağmen görülme sıklığının yıllık artış oranı % 8-13 olarak gösterilmektedir (7).

1990'lardan beri yüksek mortalitesi nedeniyle klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının odak noktalarından olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda 1991,2001, 2012 ve 2016 yıllarında yapılan toplantılar ve yayınlanan kılavuzlardaki güncellemeler ile yoğun bakım, acil tıp ve diğer ilgili klinisyenlerin sepsis yönetiminde aynı dili konuşmaları, yüksek standartta hasta bakımı için zemin hazırlanmıştır. 2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen Sepsis-3 toplantısında tanımlamalar son şeklini almıştır. Sepsis olgularının tanısı için “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliğinin olması” kriter olarak belirtilmiştir. Bu organ işlev bozukluğu “Sepsis-Related Organ Failure Assessment” (SOFA) skorunda\* 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir. (Tablo1)

**Tablo 1.** Sepsis-Related Organ Failure Assessment<sup>®</sup> (SOFA) Skoru

	1*	2	3	4
<b>Solunum</b>				
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
<b>Kardiyovasküler</b>				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
<b>Karaciğer</b>				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
<b>Koagülasyon</b>				
Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<b>Böbrek</b>				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
<b>Nörolojik</b>				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

\* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.  
\*\* En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.  
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

2016 panelinde ayrıca, enfeksiyon nedeniyle hastanede yatan hastalardan YBÜ'de uzun süre kalması muhtemel olan veya yüksek bir ölüm riski altında olanları belirlemek için kullanılacak üç klinik kriter tanımlanmıştır. Geniş bir veri tabanının retrospektif incelenmesine dayanan bu üç kriter; bilinç durumunda değişiklik, sistolik basıncın 100 mmHg altında olması ve solunum hızının 22 /dk dan yüksek olmasıdır. Quick SOFA (q SOFA) olarak adlandırılan bu kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması durumunda hastaların yüksek riskli olduğunu göstermektedir. qSOFA skoru yüksek riskli hastaları göstermekte eski kılavuzlarda yer alan SIRS kriterlerine göre daha anlamlı bulunmuştur. Bu qSOFA sistemi sepsis hastalarını belirlemek için basit bir risk belirleme aracıdır. Fakat bu sistem hastaları yüksek riskli olarak gözden çıkarmak için kullanılmamalıdır çünkü bu skorlama sisteminin SIRS kriterlerinden daha spesifik olduğu fakat daha duyarlı olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte yeni tanımlar şüpheli sepsis tanısı için klinik değerlendirmeye izin vermektedir (8).

Septik Şok için ise Sepsis-3 tanımlamasında; yeterli hacimde sıvı resüsitasyona rağmen ortalama arter basıncı ( OAB) 65 mm Hg'yi muhafaza etmek için vazopressör kullanılan ve serum laktat seviyesi > 2 mmol / L (18 mg / dL) olan kalıcı hipotansiyona sahip sepsisli klinik durum olarak belirtilmektedir. Bu kriterlere sahip hastalardaki hastane mortalitesinin % 40'ı aşmakta olduğu da bildirilmektedir (9).

### 2.1.2 Sepsis Etiyopatogenezi

Sepsis etiyojisinde önceki yıllarda gram negatif bakterilerin hakimiyeti görülmesine karşın son yıllarda gram pozitif bakterilerin yüksek oranda öne çıktığı görülmektedir. Aynı zamanda son 20 yılda mantar enfeksiyonlarında da % 20' lik bir artış belirlenmiştir (7). Tüm sepsis olgularında en sık enfeksiyon odağı olarak % 68 ile akciğerler, daha sonra % 22 ile batin, % 20 kan, % 14 ile üriner sistem tespit edilmiştir (10).

Sepsis, hastane kaynaklı gelişen (nozokomiyal) ve toplum kaynaklı gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Toplum kaynaklı gelişen sepsislerde en sık etkenler; Staphylococcus aureus ve Escherichia coli'dir. S.aureus için en sık bulaş yolu deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. E.coli sebepli sepsis ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarında karşımıza çıkmaktadır (11). Non-enfeksiyöz sepsis olgularının yarısında etken gösterilememesine rağmen bu hastaların çoğunluğu antibiyotik tedavisine yanıt vermektedir ki bu da aslında enfeksiyöz nedenli sepsisle karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir (12).

### **2.1.3 Enfeksiyon ve Sepsis için Risk Faktörleri**

#### *A. Enfeksiyon için risk faktörleri*

- Genel enfeksiyon riskleri
  - Genetik (eg, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  ve T hücre reseptör polimorfizmi)
  - İleri yaş
  - Genetik immünsüpresyon
  - Epidemik salgınlar
  - Edinilmiş immünsüpresyon (örn; kanser, immünsüpresif ilaçlar, diyabet, alkol kötüye kullanımı, kalıcı kataterler, bozulmuş cilt bütünlüğüne sahip olmak)
- Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonu için risk faktörleri
  - Kalıcı Kateterler
  - Parenteral Beslenme
- Akciğer Enfeksiyonları için risk faktörleri
  - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
  - Uzamış entübasyon
  - Geçirilmiş torasik, abdominal ve büyük ortopedik cerrahi
  - Aspirasyon, üriner sistem enfeksiyonları
  - Kalıcı kateterler
  - Düşünlük
  - Kadın cinsiyet

#### *B. Sepsis Gelişimi İçin Risk Faktörleri*

- Daha az tanımlanmıştır
- İnfeksiyon riskleri ile aynı faktörler
- Konakçı genetik yapı (13)

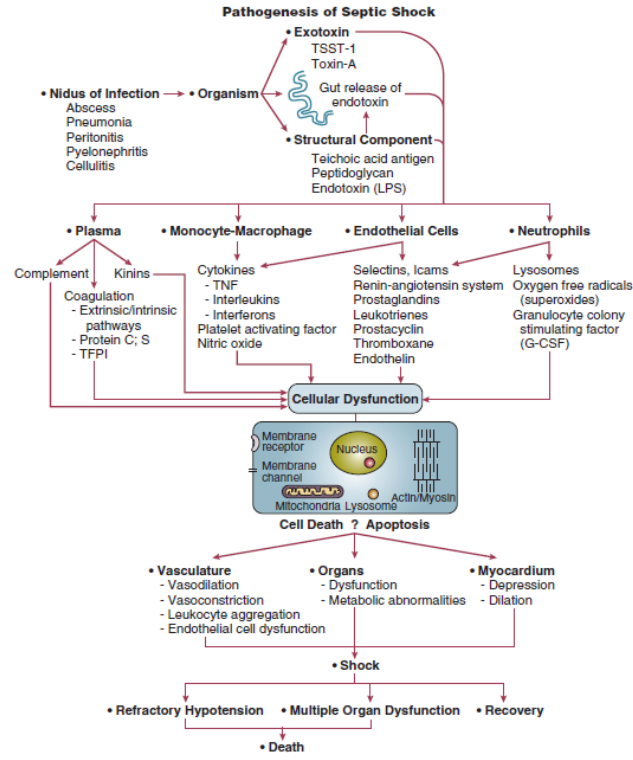
### **2.1.4. Sepsis Patofizyolojisi**

Sepsis, enfekte eden organizmalar ve konak yanıtı arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucudur. Sepsisin erken evrelerinde; bağışıklık sistemi, inflamatuvar kaskad

aktivasyonu ve hemostaz sisteminde değişiklikler yer alır. Sepsisin daha sonraki aşamalarında ise organ yetmezliği, immünsüpresyon ve apoptozis önemli rol oynar. Enfekte eden organizmanın ve konağın yanıtının özellikleri sepsisin sonucunu etkiler. Virülan faktörleri, yüksek enfeksiyon yükü ve antibiyotiklere direnç, şiddetli sepsis riskinin artmasıyla ilişkili olan tüm organizmaların karakteristik özelliğidir. Artan çalışmalar genetik polimorfizmin konağın sistemik yanıtını etkileyeceğini düşündürmektedir (14, 15).

Normalde, bağışıklık sistemi gelişen inflamasyonu kontrol eder ve dışarıdan gelen patojenleri yok eder. Ne zaman ki kontrol mekanizması başarısız olursa sistemik inflamatuvar yanıt gelişir ardından sepsis meydana gelir. Sepsisin erken fazı, konakçı bağışıklık sisteminin doku hasarı ve / veya ciddi enfeksiyon ile aşırı aktivasyonunun neden olduğu ve çeşitli vücut sistemlerinde ciddi disregülasyona yol açan pro-inflamatuvar bir ortam yaratır.

Bağışıklık sistemi sistemik veya lokal inflamatuvar yanıtı başlatmak için virüs, bakteri ve protozoa gibi birçok mikrobun moleküler yapısını tanır. Hasarla ilişkili moleküler paternler (Damage-Associated Molecular Pattern, DAMP) bağışıklık hücresi patern tanıma reseptörlerine (Pattern- Recognition Receptors, PRR'ler) bağlandığında, konakçı savunma yanıtlarının başlatıldığı inflamasyon süreci başlar. DAMP moleküllerini harekete geçiren, hem zararsız mikroorganizmalar, hücre içi proteinler veya hasarlı dokulardan ve ölmekte olan hücrelerden salınan medyatörler hem de yüksek mobilite grup kutusu 1 (High Mobility Group Box1, HMGB1) veya S100a proteinleri gibi alarmin olarak bilinen patojen ilişkili moleküler modellerdir (Pathogen- Associated Molecular Pattern, PAMP). PAMP'ler; gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakaridleri (LPS, endotoksin), gram-pozitif bakterilerinden lipoteikotik asit ve peptidoglikanları, bakteriyel DNA veya viral RNA ları içerirler; PRR'ler arasında Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler), hücre içi NOD ( Nucleotid Oligomerisatio Domain like) proteinleri ve peptidoglikan tanıma proteinleri bulunur. Bağışıklık hücresi yüzeyi üzerinde bulunan PRR'ler (örn; TLR'ler) tarafından DAMP'lerin (örn, LPS) tanınması, bağlanması ve etkileşimi sinyal transdüksiyonuna ve sonuç olarak proteinleri aktive eden enzimlerin (kinazlar) kompleks hücre içi zincirine neden olur. Bu proteinler, DNA'ya bağlanan hücre çekirdeği içindeki transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açan ilave hücre içi yolları aktive eder. Böylece zamana bağlı olarak inflamasyon süreci sırasında artan proteinler için kodlanan yüzlerce spesifik genin aktive edilmesi sağlanır. Sonuç olarak, sepsis sırasında istilacı mikroorganizmalardan ve / veya hasarlı konakçı dokulardan gelen dolaşımdaki yüksek miktardaki DAMP' lar, konakçı bağışıklık hücrelerini aktive ederek, *sitokin fırtınası* olarak adlandırılan inflamasyona yol açar.

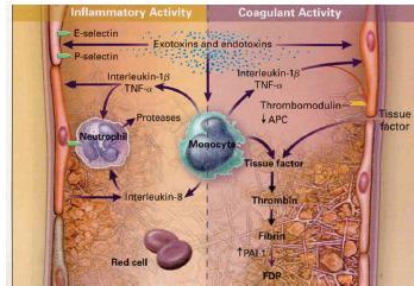


**Şekil 1.** Septik şokta patogenetik olayların sıralaması. LPS, lipopolisakkarit; TFPI, Doku faktör yolu inhibitörü; TNF, tümör nekrozis faktör; Toksin A, P. aeruginosa Toksin A; TSST-1, toksik şok sendromu toksini (Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993;328:1471-1477).

Sepsis sırasında enflamatuvar yanıtın merkezinde komplementer anafilatoksin C5a, makrofaj göç önleme faktörü (MIF), TLR4, HMGB1, IL-17A yer alır. Aynı zamanda koagülasyon sistemi, endokrin sistem, doğumsal ve adaptif immün sistem ve otonom sinir sistemlerinin (adrenerjik ve kolinerjik yollar) merkezi rolü bulunur (6).

Septik şok patofizyolojisini anladığımız bir diğer önemli ilerleme, septik şokun proinflamatuvar yanıtı ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu (örn, klinik veya subklinik yayılmış intravasküler koagülasyon [DIC]) arasındaki yakın bağın tanımlanması olmuştur (16). Sepsisin sistemik inflamatuvar yanıtı, doku perfüzyonunu bozan makrodolaşım ve mikrodolaşımsal değişiklikleri tetiklese de, septik şokta akut organ disfonksiyonunun gelişiminde rol oynayan önemli mekanizmalardan biri de apoptozdur (programlanmış hücre ölümü). Hızlandırılmış apoptoz bu süreçte kritik patolojik bir olaydır. Bu süreçte etkili olduğu kabul edilen bazı genetik polimorfizmler enfeksiyona duyarlılığın ana belirleyicileri ve septik şokta mortalitenin risk faktörüdür.

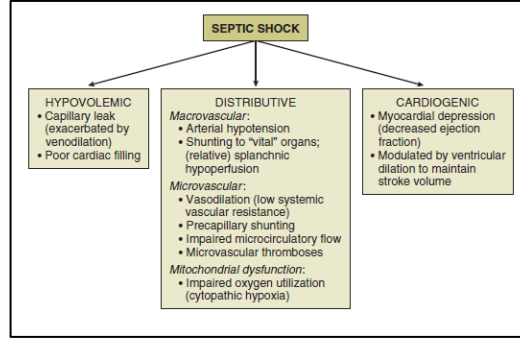
Sepsis patofizyolojisindeki bir diğer faktör ise hemostatik dengenin değişmesidir. Sepsiste bu denge, antikoagülan faktörlerde azalmayla ve prokoagülan faktörlerdeki artışla eşleştirilmiştir (Şekil 2). Normal koşullar altında, intraluminal vasküler yüzey antikoagülan özelliklere sahiptir. Sepsis sırasında sitokinlerden gelen uyarı, endotelial hücreler, monositler ve nötrofiller üzerindeki doku faktörünün ekspresyonunu artırır (17, 18). Doku faktörü, faktör VII'yi aktive ederek ekstrinsik koagülasyon yolunu tetikler. Ekstrinsik yolun aktivasyonu trombin oluşumuna neden olur. İntrinsik yol, Faktör XI aktivasyonu ile tetiklenir ve daha fazla trombin oluşumuyla birlikte koagülasyon kaskadı amplifikasyonuna yol açar. Aşırı koagülasyon normalde birkaç antikoagülan faktörle dengelenir. Antitrombin III, aktive protein C, protein S ve doku faktörü yol inhibitörü gibi antikoagülan faktörler sepsiste azalır (19). Bu durumlar hemostatik dengeyi prokoagülan duruma doğru itmektedir. Koagülasyon kaskadı aktivasyonu, koagülasyon faktörlerinin tüketimine yol açar. Bu fenomenin klinik yansıması Dissemine İntravasküler Koagülasyondur (DIC). Dissemine intravasküler koagülasyon, kanama riskinin artmasına yol açabilen, ancak sepsiste daha sık olarak tromboz riskini artırarak hasara neden olabilen tüketim koagulopatisi ile karakterizedir. Sepsiste fibrinolizin baskılanması ve antikoagülan yolların bozulması ile trombinden oluşan aşırı fibrin formasyonu, yaygın mikrotrombüs oluşumuna yol açar. Bu mikrotrombüslerin mikrodolaşım sal değişikliklere yol açtığı ve organ yetmezliği patogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (20, 21).



**Şekil 2.** Sepsiste inflamasyon ve koagülasyon sistemleri arasındaki ilişki (Sakr Y DM, De Backer D, et al: Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med 2004;32:1825-1831).

### 2.1.5. Septik Şokun Hemodinamik Profili

Septik şok hemodinamik profili tüm şok türleri arasında en karmaşık olanıdır. (Şekil 3). Septik şoku diğer dolaşım şoku nedenlerinden ayıran aynı anda birden çok mekanizmanın bir arada meydana gelmesidir (16, 22). Septik şok genel olarak 3 tip şokun özelliğine sahip olabilir ; (1) hipovolemik şok (şiddetli sistemik kapiler kaçak ve artmış venöz kapasitansa sekonder zayıf kalp dolumu), (2) kardiyojenik şok (enfeksiyon kaynaklı miyokardiyal depresyon) ve (3) dağılım şoku (yeterli kardiyak output karşısında doku hipoperfüzyon ile arteriolar vazodilatasyon) olabilir (1).



**Şekil 3.** Septik şokta hemodinamik profilin başlıca komponentleri (Trzeciak S, Pamillo JE: Septic shock. In Society of Critical Care Medicine 8th Adult Critical Care Refresher Course, Chicago, Society of Critical Care Medicine,2004)

#### 2.1.5.1. Hipovolemik Şok

Proinflamatuvar medyatörlerin dolaşıma salınması, sistemik mikrovasküler yapı boyunca endotelial hücre yüzeyinin bütünlüğünde hasara neden olur. Bu durum şiddetli kapiller sızıntıya ve sıvıların dokulara ekstrasvazasyonu meydana gelir. Vazodilatasyon ayrıca venöz dönüşü de etkiler. Septik şok olan hastada hipovoleminin ana faktörleri bunlardır.

Septik şoktaki hasta, özellikle tedavinin başlangıç aşamasında belirgin olarak azalmış kardiyak önyüklere sahip olabilir. İntravenöz hacim genişlemesi ile agresif resüsitasyon, septik şokun hemodinamik profilini modüle eder ve hastanın hiperdinamik (yani, yüksek kardiyak output) bir duruma ulaşmasını sağlar (22). Sepsis resüsitasyonunun erken fazında düşük ön yük ve miyokardiyal depresyonun kombinasyonu, hastaların yeterli hacim resüsitasyonunu almadan önce hipodinamik (yani düşük kardiyak output) olabileceği anlamına gelir. Kapiller sızıntı septik şok tedavisi sırasında devam eden bir süreçtir. Bu nedenle başlangıçta yeterli kardiyak dolum sağlandıktan sonra bile hastalığın seyrinde hipovolemi ilerleyebilir. Bunlar nedeniyle sıvı dengesi (intravenöz sıvıların girişi ve idrar çıkışı) septik şokta sıvı resüsitasyonunun yeterliliğini değerlendirmek için güvenilir olmayan bir parametredir.

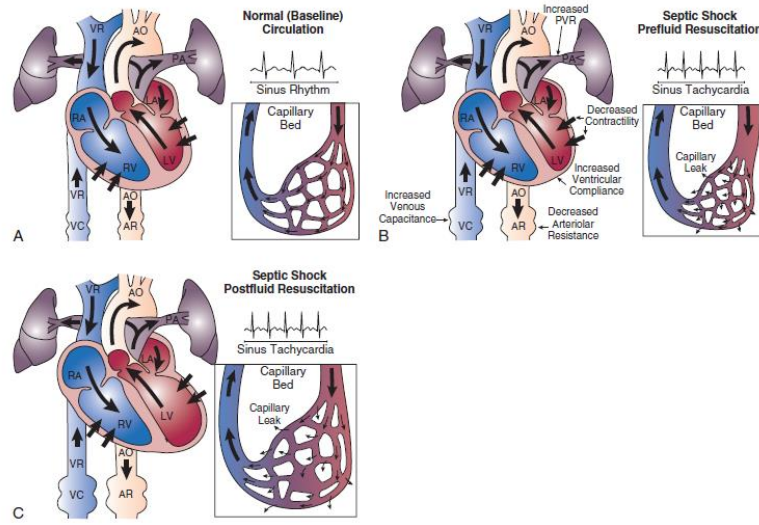
#### 2.1.5.2. Miyokardiyal Disfonksiyon (kardiyojenik şok)

Septik şok, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve biventriküler fonksiyonun depresyonu ile ilişkilidir. Ventriküler dilatasyon kompanse edici bir mekanizma olarak ortaya çıkar ve Starling prensibinden yararlanarak atım volümünün korunabilmesi için diyastol sonu hacmini artırır. Miyokard disfonksiyonu ortaya çıktığında, hastanın yeterince sıvı resüsitasyonu sağlandığında ve ciddi kardiyak süpresyonu olmadığı sürece (daha önce varolan kardiyak disfonksiyonla ilişkili olarak veya ağır sepsis kaynaklı kardiyak sistolik fonksiyon baskılanması gibi) biventriküler dilatasyon, taşikardi ve arteriolar dilatasyon nedeniyle birçok durumda yüksek kardiyak output elde edilebilir (16). Miyokardiyal depresyona neden olan en

önemli inflamatuvar mediatörler, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve nitrik oksittir (23). Septik şokta koroner kan akımı normal veya artmış olarak bulunabilir (24). Koroner kan akımı, koroner perfüzyon basıncını tehlikeye sokan şiddetli arteriyel hipotansiyonla azalsa da (özellikle önceden var olan koroner arter hastalığı varsa), oluşan miyokardiyal iskemi; miyokardiyal performanstaki depresyonun nedensel faktörü olarak görünmemektedir. Septik şoku olan hastaların yaklaşık yarısında, önceden kalp hastalığı olmasa bile, bir dereceye kadar sistolik disfonksiyonun ekokardiyografik kanıtları olduğu bildirilmiştir (25). Buna rağmen miyokardiyal disfonksiyon septik şokun baskın hemodinamik mekanizması değildir(16) Hastaların çoğunda, yeterli kardiyak dolum basınçlarını sağlamak için agresif intravasküler hacim genişlemesi tedavi yaklaşımı makul bir kardiyak output elde etmek için yeterli olacaktır (Şekil4).

#### *2.1.5.3.Distribütif Şok*

Septik şok, normal veya yüksek kardiyak outputa rağmen doku hipoperfüzyon anormallikleri nedeniyle dokulara kan akışının anormal periferik dağılımı ile karakterizedir ki buna "dağıtım şoku" denir (16). Kan akışının bu anormal dağılımı hem mikrodolaşım hem de makrodolaşım düzeylerinde ortaya çıkabilir. Normal bir hastada makrodolaşım seviyesindeki kan akımının otoregülasyonu geniş sistemik basınç aralığında korunabilir (OAB 50 ile 150 mmHg aralığında). Bununla birlikte, septik şokta kan akımının hayati organlara (ör., beyin ve miyokardiyum) yönlendirilmesine bağlı olarak, kan dağılımının heterojenliği vardır. Septik şokta beyin, miyokard ve iskelet kaslarına kan akımını korumak için kanın splanknik dolaşımdan uzaklaşmasından dolayı gastrointestinal sistem, doku hipoperfüzyonunu deneyimleyen en erken organ sistemi olabilir. Septik şokta devam eden sistemik inflamasyon gastrointestinal sistemdeki iskemik hasarında kaynağı olabilir.



**Şekil 4.** Septik şoka bağlı kardiyovasküler değişiklikler ve sıvı resüsitasyonunun etkileri. A. Normal baseline durum B. Septik şokta, sol ventrikül dönüşünde kapiller kaçakla birlikte azalma, venöz kapasitansta artış, pulmoner vasküler rezistansta artma. Strok volüm, sağ ve sol ventrikül kontraktilesindeki azalma nedeniyle daha da tehlikededir. Taşikardi ve sol ventrikül komplians değişikliği düşük kardiyak outputu önlemek için uyum sağlar. Böylece kardiyak output normal düzeylerde kalır. Sonuçta, arteriolar rezistansta azalma kontraktilite ve sol ventrikül dolumunda değişiklik olmadan yüksek stroke volümü sağlar ancak yeterli sol ventrikül dolumuna rağmen ciddi hipotansiyon riski oluşturur. C. Agresif sıvı tedavisi yeterli sol ventrikül dolumu ile kapiller sızıntıyı kompanse eder, venöz kapasitansı arttırır, pulmoner vasküler rezistansı arttırır. Arteriolar rezistans ve taşikardi azalır ve azalmış ejeksiyon fraksiyonunu kompanse etmek için sol ventrikül kompliansı artar. Sol ventrikül dolum hacmi artarken ejeksiyon fraksiyonu da artar. Yüksek kardiyak outputu ve düşük sistemik vasküler direnci olan şiddetli sepsis hastalarının çoğunda yeterli sıvı resüsitasyonundan sonra net sonuç budur (Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003;31:946-955).

#### 2.1.5.4. Mikrosirkülasyon ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Septik şoklu hastalarda yeterli kardiyak dolum basınçlarının restorasyonu ve optimal kardiyak output elde edildikten sonra bile doku hipoksisi hala bir dizi patojen mekanizma ile ortaya çıkabilir. Normal veya supranormal kardiyak outputa rağmen doku hipoksisinin bu mekanizmaları mikro dolaşım bozukluğu veya mitokondriyal disfonksiyona bağlı olabilir. Bu patojenik mekanizmalar, hücrelerin sırasıyla oksijen almasını veya kullanmasını engeller.

#### 2.1.5.4.A. Mikrosirkülatur Disfonksiyon

Mikrosirkülatur disfonksiyon, septik şokun patogenezinin önemli bir ögesidir (26, 27). Makrosirkülasyon (kalp ve büyük arterler), vücut boyunca kan akışının genel dağılımını

düzenlese de, kanın dokulara geçişini kontrol eden mikrosirkülasyondur. İntravital videomikroskopi kullanılarak, deneysel sepsis modelleri üzerinde bozulmuş mikrodolaşım akış hızı, “durdurulmuş akış” mikrodamarları, bölgesel perfüzyonun heterojenliği ve perfüze kapillerlerin düşük yoğunluğu gösterilmiştir (28, 29). Bu patolojik değişiklikler, bozulmuş doku oksijen ekstraksiyonu da dahil olmak üzere, oksijen taşınmasında belirgin sorunlara neden olabilir (30). Yeni videomikroskopi tekniklerinin ortaya çıkmasıyla, septik şoklu hastalarda mikrosirkülasyon ağının incelenmesi mümkündür. Sepsiste kritik patojenik olaylardan biri olan mikrosirkülasyon bozukluğu, akut multiorgan disfonksiyonu ve ölüm ile ilişkili gözükmemektedir (26, 31). Sepsiste mikrodolaşım akışındaki bu değişimler, global hemodinamik bozunumdan (yani düşük arter basıncı veya düşük kardiyak output) daha çok mikro dolaşımdaki intrinsik olayların bir fonksiyonudur (32).

Sepsiste mikrosirkülasyon değişikliklerinin nedenleri multifaktöryeldir. Salınan proinflamatuvar sitokinler, nötrofil aktivasyonu, endotelial adezyon moleküllerinin (yani, integrinler ve selektinler) ekspresyonu ve mikrovasküler yaralanma alanlarına lökosit lokalizasyonu ile ilişkili olan yaygın endotelial hücre aktivasyonuna neden olur. Pan-endotelial hücre hasarı, proinflamatuvar hücrelerin dokulara girişi ile mikrovasküler geçirgenliği artırır ki bunun sepsiste akut sistem organ disfonksiyonunun gelişiminde önemli bir patojenik adım olduğu varsayılmaktadır. Lökositlerin mikrovasküler endotelial yüzeye adezyonu (esas olarak postkapiller venüde) mikrodolaşım kan akışını engeller. Endotel hasarı aynı zamanda mikrovasküler endotel üzerinde doku faktörünün ekspresyonu yoluyla koagülasyon kaskadı aktivasyonunu da tetikler. Bu durum mikrosirkülasyon akışını daha da azaltabilen fibrin birikmesi ve mikrovasküler tromboz ile sonuçlanır. Bu mekanizmaların tümü, septik şokta mikrosirkülasyon bozukluğuna kolektif olarak katkıda bulunur (27, 31).

#### *2.1.5.4.B. Mitokondriyal Disfonksiyon*

Septik şokta oksijenin hücresel düzeyde kullanımının belirgin şekilde bozulabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır (33). Dokulardaki kan akışının etkili bir şekilde yeniden düzenlenmesi sağlandıktan sonra bile biyoenerji yetersizliği ortaya çıkabilir ve bu “sitopatik hipoksi” olarak adlandırılır. Sitopatik hipoksiyi tersine çevirmek için tedavilerin mevcut olmamasına rağmen, bu fenomen klinik uygulama için önemlidir. Hücresel oksijen sunumu ve oksijen kullanımındaki bozulma klinik olarak miks (veya santral) venöz oksijen saturasyonunda belirgin yüksek değerlerle kendini gösteren akut organ yetersizliği olarak karşımıza çıkar. Bu venöz hiperoksi, muhtemelen biyoenerjik yetersizliği yansıtır ve son derece yüksek bir ölüm riski olan popülasyonu tanımlar (34).

#### **2.1.6.Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi**

Sepsis ve septik şok yönetimi tıbbi acil bir durumdur. Hastaları sepsis ve septik şokun belirtileri ve semptomları için taramak, erken tanı ve müdahaleyi kolaylaştırır (9, 35).

Etkili tedavi, enfeksiyon kaynağının kaldırılması dahil olmak üzere zamanında müdahaleye odaklanmalıdır. Ek olarak, uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlaması, sıvı resüsitasyonu yoluyla doku perfüzyonunun sağlanması, resüsitasyonun yeterliliğinin ve organ disfonksiyonunun çözülmesinin değerlendirilmesi ile yönlendirilen ileri müdahaleler başlangıç sepsis yönetiminin bir parçası olmalıdır (36).

Erken etkili sıvı resüsitasyonu sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonunun veya septik şokun stabilizasyonu için çok önemlidir. Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon, akut organ disfonksiyonu ve / veya azalmış kan basıncı ve artmış serum laktatı ile kendini gösterebilir. Sepsis yönergelerinin önceki değerlendirmelerinde, Rivers tarafından yayınlanan protokole dayanan, erken hedefe yönelik tedavi (EGDT) olarak bilinen protokollü bir resüsitasyon önerilmekteydi (2) . Bu öneri, SVB ve santral venöz oksijen satürasyonu (Ssvo2) içeren bir dizi "hedef" in kullanımını tarif etmiştir. Bu yaklaşım, üç büyük çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda mortaliteyi azaltmada yetersiz kaldığı gösterildiği için geçerliliği sorgulanır olmuştur (37). Bunun yanında bu tür müdahalelerin zararı da olmadığı için önceki hedeflerin kullanımı hala güvenli ve dikkate alınabilir.

Her ne kadar bu protokol kanıt tabanında tavsiye edilemese de, klinisyenler önemli mortalite ve morbiditeye sahip bu hasta grubuna yatak başı nasıl yaklaşacakları konusunda hala rehberliğe ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle, bu hastaların acil değerlendirme ve tedavi gerektiren durumlar olduğu gözönünde bulundurularak sıvı resüsitasyonunun ilk 3 saat içinde 30 mL / kg kristalloid ile başlaması önerilmektedir. Bu sabit sıvı hacmi, klinisyenlerin hasta hakkında daha spesifik bilgi elde ederken ve hemodinamik durumun daha hassas ölçümlerini beklerken resüsitasyonun başlatılmasını sağlar. Bu sıvı hacmini destekleyen ve kontrollü veriler içeren az sayıda literatüre rağmen gözlemsel kanıtlar, resüsitasyonun erken evrelerinde olağan uygulama olarak desteklemektedir (38, 39). Bu karmaşık hastaların yönetiminde anlaşılması gereken en önemli ilkelerden biri, ayrıntılı bir başlangıç değerlendirmesi ve tedaviye yanıtın yeniden değerlendirilmesine duyulan ihtiyaçtır. Bu değerlendirme, hastanın klinik durumunu (kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve diğerleri gibi) tanımlayabilen mevcut fizyolojik değişkenlerin kapsamlı bir klinik muayenesi ve değerlendirilmesi ile başlamalıdır. Son yıllarda ekokardiyografi, hemodinamik sorunların nedenlerinin daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntem olarak klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur. SVB' nin sıvı resüsitasyonunu yönlendirmek için tek başına kullanılması artık önerilmemektedir (40). SVB' nin nispeten normal bir aralıkta (8-12 mm Hg) olduğu durumlarda sıvı tedavisine yanıtı öngörme kabiliyeti sınırlı olarak bulunmuştur (41). Aynısı, sağ veya sol kalp basınçlarının veya hacimlerinin diğer statik ölçümleri için de geçerlidir. Bir hastanın ek sıvı gerektirip gerektirmediğini değerlendirmek için dinamik yöntemler, sıvı yönetimini iyileştirmek amacıyla önerilmiş ve stroke volümü artırarak sıvı tedavisine cevap vermesi muhtemel olan hastaların tahmininde tanısal doğruluklarının daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. Bu teknikler; pasif bacak kaldırma, sıvı tedavisine karşı atım hacmi değişikliğinin ölçümü, mekanik

ventilasyonun neden olduğu intratorasik basınçtaki değişikliklere karşı sistolik basınç, nabız basınç ve atım hacmi varyasyonlarının değerlendirilmesini içerir (42). Sepsis ya da septik şoku olan hastalarda sıvı duyarlılığını tahmin etmek için nabız basıncı varyasyonunun kullanımı ile ilgili beş çalışmanın meta analizi sonucunda nabız basıncı değişiminin, 0.72 (% 95 CI, 0.61-0.81) sensitivite ve 0.91'lik spesifiteye (% 95 CI, 0.83-0.95) sahip olduğu görülmüştür (belirsizlik ve önyargı riski nedeniyle kanıt kalitesi düşüktür (43). Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde sıvı uygulaması sırasında kardiyak fonksiyon monitörlerinin sınırlı kullanımı gösterilmiştir (40, 44).

OAB, doku perfüzyonunu sağlayan ana basınçtır. Bölgesel perfüzyonun otoregülasyonu ile beyin veya böbrek gibi kritik organların perfüzyonu, sistemik hipotansiyondan korunabilirken eşik OAB' nin altında ise doku perfüzyonu arteryel basınca doğrusal olarak bağlıdır. Sonuç olarak, 65 mm Hg' lik OAB hedeflenmesini daha düşük atriyal fibrilasyon riski, düşük dozda vazopressörler ve benzer mortalite nedeni ile destekleyen güçlü bir öneri mevcuttur. Herhangi bir hastanın durumunun daha iyi anlaşılması durumunda, bu hedef ilgili koşullara göre bireyselleştirilmelidir (45).

Serum laktat seviyesi, doku perfüzyonunun doğrudan bir ölçümü değildir (46) . Serum laktat seviyesinde artışlar, doku hipoksisini, aşırı betaadrenerjik stimülasyonu ile hızlandırılmış aerobik glikolizi veya başka nedenleri (örn. karaciğer yetmezliğini) işaret edebilir. Kaynaktan bağımsız olarak, artmış laktat seviyelerinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Laktat ölçümleri standart bir laboratuvar testi olduğundan, fizik muayene veya idrar çıkışı ile karşılaştırıldığında doku perfüzyonu için daha objektif bir belirteç olarak hizmet edebilir. Randomize kontrollü çalışmalar ile septik şoklu hastaların laktat güdümlü resüsitasyonu değerlendirildiğinde mortalitede belirgin bir azalma sağladığı görüldü. Buna karşın YBÜ kalış süresinde anlamlı farklılık mevcut değildi (48).

Sepsis-3 kılavuzuna göre hemodinamik faktörler düzelmeye devam ettiği sürece sıvı uygulamasının devam ettiği bir sıvı replasmanı tekniğinin uygulanması önerilmektedir (BPS). Sepsis ve septik şoklu hastalarda ilk resüsitasyon ve sonraki intravasküler volüm replasmanı için tercih edilen sıvı olarak kristalloidler önerilmektedir (güçlü öneri, orta düzey kanıt) . Bu amaçla ya dengeli kristalloidler ya da serum fizyolojik kullanımı önerilmektedir ( zayıf öneri, düşük düzey kanıt). Önemli miktarda kristalloid kullanımı durumunda başlangıç tedavisinde replasman tedavisi, devamında ise kristalloidlere ek albumin kullanımı önerilmektedir. ( zayıf öneri, düşük düzey kanıt) Sepsis veya septik şoklu hastalarda intravasküler volüm replasmanı için hidroksietil nişastaların kullanılması önerilmemektedir.(güçlü öneri, yüksek düzey kanıt.) Sepsis veya septik şoku olan hastaların sıvı resüstasyonunda kristalloidlerin jelatinlerden fazla kullanılması önerilmektedir( zayıf öneri, düşük düzey kanıt) (45).

#### *2.1.6.A.Kaynak Kontrolü*

Kaynak kontrolü, enfekte dokunun çıkarılması, apse drenajı veya enfekte bir cihazın çıkarılmasıdır ve sepsisin yönetiminde en iyi uygulama olarak kabul edilir. Kaynak kontrolü perkütan drenaj veya açık cerrahi ile yapılabilir. Gözlemsel veriler, yetersiz erken kaynak

kontrolünün 28 günlük mortalitenin % 26,7'den % 42,9'a artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (49).

#### *2.1.6.B. Antibiyotik tedavisi*

2017 SSC tavsiyeleri, intravenöz antimikrobiallerin sepsisin tanınmasından sonra (en geç 1 saat içinde) mümkün olan en kısa sürede başlatılması gerektiğini belirtmektedir; başlangıç antibiyotik seçimi geniş spektrumlu ajan içermelidir (tek bir ajan veya bir ajan kombinasyonu ile); patojenler izole edildiğinde ve duyarlılıklar belirlendiğinde veya klinik ilerlemeye izin verildiğinde antibiyotik spektrumu daraltılmalıdır; antimikrobiallerin dozlama stratejileri farmakokinetik ve farmakodinamik prensipler temelinde optimize edilmelidir ve antimikrobiallerin azaltılması, klinik durumun izin verdiği en erken aşamada ve günlük düşünülmelidir (45).

#### *2.1.6.C. Vazoaktif İlaçların Kullanımı*

2017 SSC tavsiyelerinde vazoaktif ajanlarda birinci tercih olarak norepinefrin kullanımı önerilmektedir. OAB' ni artırmak amacıyla norepinefrine; vazopressin (0.03 U / dk'ya kadar) ya da epinefrin eklenmesi önerilmektedir. Sadece seçilmiş hastalarda norepinefrin için alternatif bir vazopresör ajan olarak dopamin kullanılması önerilmektedir. Böbrek fonksiyonlarını korumak için de düşük dozda dopamin kullanılması önerilebilir. Yeterli sıvı yüklenmesine ve vazopresör ajanlarının kullanımına rağmen persistan hipoperfüzyon olan hastalarda dobutamin kullanılması önerilmektedir. Başlanması durumunda, vazopresör dozu perfüzyonu yansıtan son noktaya kadar titre edilmelidir ve kötüleşen hipotansiyon veya aritmiler karşısında doz azaltılmalı veya kullanımı sonlandırılmalıdır (45).

#### *2.1.6.D. Kortikosteroidler*

Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi yeniden sağlayabiliyorsa, septik şok hastalarını tedavi etmek için IV hidrokortizon kullanımını önerilmemektedir. Bu mümkün değilse, günde 200 mg'lık bir dozda IV hidrokortizon önerilmektedir (45).

#### *2.1.6. E. Kan Ürünleri Kullanımı*

Miyokardiyal iskemi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumların yokluğunda yetişkinlerde hemoglobin konsantrasyonu <7,0 g / dL'ye düştüğünde eritrosit transfüzyonu önerilmektedir (45).

Sepsisle ilişkili anemi tedavisinde eritropoetin kullanımı ise tavsiye edilmemektedir. Kanama ya da planlı invaziv prosedürler olmadan pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için taze donmuş plazmanın kullanılmasını önerilmemektedir (45).

Görünen kanama yokluğunda trombosit sayısı <10,000 / mm<sup>3</sup> (10 × 10<sup>9</sup> / L) olduğunda, hastada önemli bir kanama riski varsa <20,000 / mm<sup>3</sup> (20 × 10<sup>9</sup> / L) olduğu zaman profilaktik trombosit transfüzyonu önerilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv prosedürler için daha yüksek trombosit sayısı (≥ 50,000 / mm<sup>3</sup> [50 × 10<sup>9</sup> / L]) önerilir (45).

#### *2.1.6.F. İmmunoglobulin Kullanımı*

Sepsis ya da septik şoklu hastalarda IV immünoglobulin kullanımını önerilmemektedir (45).

Kan temizleme tekniklerinin kullanımı konusunda hiçbir önerimiz bulunmamaktadır (45).

#### 2.1.6.G. Antikoagülanların Kullanımı

Sepsis ve septik şok tedavisi için antitrombin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu amaçla trombomodulin ya da heparin kullanımı ile ilgili ise öneride bulunulmamaktadır (45).

## 2.2. Hemodinamik Monitorizasyon

Yoğun bakımda yatan hastalarda hemodinamik monitorizasyon, gerek hemodinamik durumun belirlenmesi gerekse uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından çoğunlukla invaziv olan birçok yöntemin kullanılması ile gerçekleştirilmektedir. İdeal olarak hemodinamik parametreleri sağlayan teknolojinin non invaziv, doğru, güvenilir, kesin sonuç veren ve devamlı olması gerekir. Hastaların hemodinamik monitörizasyonu organ perfüzyonu için yol göstericidir.

### 2.2.1. Santral venöz basıncın ölçümü ve monitörizasyonu

SVB ölçümü santral vene yerleştirilen katater ile yapılmaktadır. Sağlıklı ölçüm için kateterin ucu, toraks içindeki venlerden birinde; tercihen vena kava superiorun sağ atriuma açıldığı yerde olmalıdır. Ölçüm sırasında sağ atrium düzeyi referans (sıfır) düzeyi olarak alınmalıdır (50).

Burada referans olarak kullanılan ve sağ atrium seviyesini gösteren sıfır noktasının iyi belirlenmesi gerekir. Dördüncü interkostal aralığın orta aksiler hat ile kesişme noktası ölçüm cihazının yerleşimi için en uygun referans noktasıdır. Basıncın bir transdüser aracılığı ile monitörde izlenmesi daha sağlıklı ölçüm yanında, basınç dalgasının değerlendirilmesi olanağı da verir. SVB' nin normal değeri 8-12 mmHg olarak kabul edilmekte ve seyri de büyük önem arz etmektedir. SVB değerlerinde düşme volüm azalmasını gösterebileceği gibi, değerlerin yükselmesi sağ ventrikül yetmezliğini de gösterebilir. Volüm durumunu değerlendirmek için 50-100 mililitrelik sıvı yüklemeleri ile SVB' de meydana gelen değişiklik izlenebilir (41, 51).

SVB' de ventilasyona bağlı olarak bazı değişiklikler meydana gelir. Spontan solunumda inspirasyon, pozitif basınçlı ventilasyonda ise ekspirasyon sırasında SVB daha düşüktür. Mekanik ventilasyon sırasında, plevral basınçta meydana gelebilecek değişiklikler santral venöz basıncı etkileyeceğinden ölçüm sırasında, bu durumdaki hastanın ventilatörden ayrılması gerekir (50).

Diyastol sonu ventriküler volüm, strok volüm ve kardiyak debinin önemli bir belirleyicisidir. SVB sağ ventrikül diyastol sonu volümünü aralıklı şekilde indirekt tahmin etmek için kullanılır (52). Açık kalp cerrahisi sırasında, masif infüzyon veya transfüzyon gerektiğinde, şok ve dolaşım yetmezliğinde, masif kanama olabilecek girişimlerde, pediatrik veya kardiyak

hastalar gibi sıvı replasmanının dikkatli yapılması gereken durumlarda SVB mutlaka izlenmelidir (51).

SVB' yi değiştiren etkenler arasında; dolaşımdaki volüm, sol ventrikül yetmezliği, kor pulmonale, venöz konstrüksiyon, vazopressor ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon, mediastinal amfizem, pnömotoraks ve hemotoraks sonucu intratorasik basıncın artması, pulmoner emboli, hava embolisi, pulmoner hipertansiyon, vena kava superiorda tıkanıklık, perikard tamponandı, konstrüktif perikardit ve katatere ilişkin nedenler sayılabilir (51).

### 2.2.2. Arteriyel basınç dalgasının (PPV) ölçümü ve monitörizasyonu

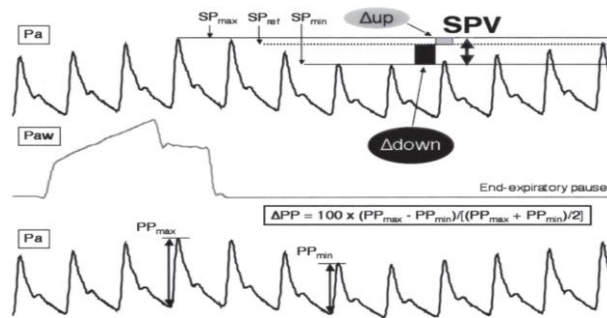
Yararlı olduğu gösterilen ve giderek kullanımı artan dinamik ölçüm PPV'dir. Respiratuvar siklus ile nabız basıncındaki değişikliği gösterir. PPV de oran yüzde olarak hesaplanır. PPV değerinin en az 3 respiratuvar siklusta % 12 üzerinde olması hipovolemiyi düşündürmektedir. Sıvı resüsitasyonu sonrası da %10 ve üzerinde azalma olması resüsitasyon tedavisine yanıtılık açısından anlamlı bulunmaktadır (4).

PPV değeri hesaplanırken kullanılan formül aşağıdaki gibidir.

$$PPV = ((PP_{max} - PP_{min}) / PP_{mean}) \times 100$$

İnvaziv yöntemle direkt arteriyel kan basıncının izlenmesi, aynı zamanda kalp akciğer ilişkisini ve hastaların sıvı resüsitasyonuna cevabını göstermesi açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Bir solunum siklusu boyunca, invaziv arter trasesinden, nabız basıncının maksimum ( $PP_{max}$ ) ve minimum değerleri ( $PP_{min}$ ) ölçülür. Nabız basıncındaki solunumsal değişiklikler,  $PP_{max}$  ve  $PP_{min}$  farkının, bu iki değer ortalamasına bölünmesiyle hesaplanır ve yüzde oranı şeklinde ifade edilir (Şekil 5).

Sepsiste akut solunum yetmezliği olan hastalarda, PPV'nin %13' ten fazla olması %94 sensitivite ve %96 spesifisite ile sıvı yüklenmesine kardiyak indeksin %15' ten fazla oranda cevap vereceğini gösterir ( $r^2 = 0.85$ ) (53). Benzer şekilde, PPV PEEP'e bağlı kardiyak outputun düşmesiyle yüksek korelasyon gösterir ( $r^2 = 0.91$ ) (54).



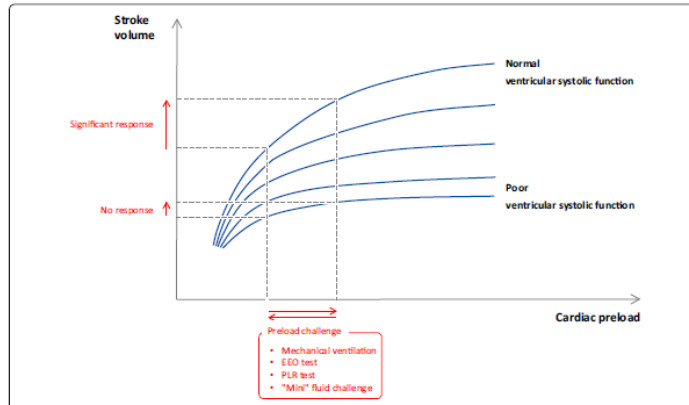
**Şekil 5.** Mekanik ventilasyon sırasında arter basıncındaki solunum değişikliklerinin analitik olarak tanımlanması. İnspirasyon sırasında sistolik basınç ve nabız basıncı (sistolik - diastolik basınç) azami (sırasıyla, SPmax ve PPmax) ve ekspirasyon süresi boyunca birkaç kalp atımından sonra minimumdur (sırasıyla, SPmin ve PPmin). Sistolik basınç değişimi (SPV), SPmax ve SPmin arasındaki farktır. Pa=Arteriyel basınç; Paw=Peak havayolu basıncı.

### 2.2.3. Ultrasonografik monitorizasyon

Sıvı yanıtının geleneksel yöntemlerle değerlendirilmesi, ön yükü ölçmenin bir yolu olarak kardiyak basınçların ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. SVB, sağ ventrikül diyastol sonu basıncı için, pulmoner arter basıncı ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı için bir belirteçtir. Frank-Starling yasası, ventriküler diyastol sonu basıncı ve ventriküler diyastol sonu hacmi (Stroke volüm (SV)) arasındaki ilişkinin lineer olmadığını gösterir. Düşük dolum basınçlarında, dolum basıncındaki aşamalı artış esnasında SV' de büyük artışlar olabilir. Bu nedenle SVB ve pulmoner arter basınçları, yaygın klinik kullanımlarına rağmen hastalığa duyarlılığın doğru bir belirleyicisi değildir(55).

İlk sıvı resüsitasyonundan sonra devam eden hemodinamik instabilite belirtileri olan hastalarda sıvı duyarlılığı değerlendirilmelidir. Kardiyak output ve stroke volüm monitorizasyonu, santral venöz basıncın ölçümü, inferior vena kava çapındaki solunum varyasyonu, nabız basıncı değişimi ve stroke volüm varyasyonu dahil olmak üzere sıvı yanıtılığını değerlendirmek ve tahmin etmek için birçok yöntem üzerinde çalışılmıştır(8).

Ultrasonografik (USG) inceleme sıvı yanıtını değerlendirmenin geleneksel yöntemlerine göre çeşitli avantajlar sunar. Ventriküler odacığının görselleştirilmesi bazen kardiyak ön yüklemenin baskısının ölçülmesinden daha bilgilendirici olabilir. Ultrasonografinin en önemli avantajı ise kardiyak basınçların pertürbasyonuna bağlı olarak dinamik olarak değişen parametreleri ölçebilmektir. Dinamik parametreleri ölçebilme yeteneği, klinisyenin, hastanın Frank-Starling eğrisinin dik kısmında mı ya da plato kısmında mı bulunduğunu bildirebilir. ( Şekil 6).



**Şekil 6.** Frank- Starling ilişkisi (Monnet X MP, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. IntensiveCare Med 2016; 42:1935–1947).

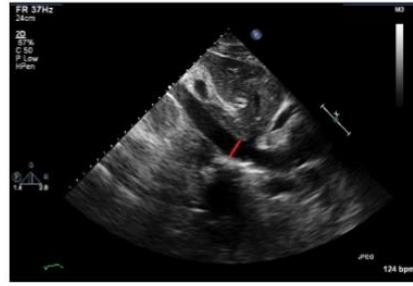
USG, sepsis olgularında enfeksiyon odağının belirlenmesinde, hemodinamik monitorizasyonda ve kesin tedavinin sağlanmasında yapılan girişimlerde rehber olarak kullanılabilir. Hasta başında yapılabilmesi, tekrarlanabilmesi, ucuz, non-invaziv

olması ve radyasyon içermemesi en önemli avantajlarıdır. Ancak operatör bağımlı olması ve bazı hastalarda (obez vb) uygulama zorluklarının olması da dezavantajlarıdır(56).

USG kullanımı, sıvı yanıtının değerlendirilmesini güncel yönelimlerle uyumlu olarak iyileştirmiştir. Literatürde kritik hastanın değerlendirilmesine yönelik USG içeren birçok kılavuz (ACES [Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography in Shock], RUSH [Rapid Ultrasound in SHock], RUSH-HIMAP [Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension], BLUE [Bedside Lung Ultrasound in Emergency] vb.) bulunmaktadır. Juguler ven çapı, inferior-superior vena kavanın çap, distensibilite ve kollapsilite indekslerinin ölçümünün hastanın sıvı durumu ve sıvı tedavisine verdiği yanıtın değerlendirilmesinde kullanımına yönelik literatürde olumlu birçok yayın mevcuttur(56).

### 2.2.3.A. *İnferior vena kava' nın ultrasonografik olarak değerlendirilmesi*

İnferior vena kava (İVK) sağ atriuma boşalan yüksek derecede kompliyan bir damardır. İVK'nin ultrasonografik değerlendirmesi SVB hakkında klinisyeni bilgilendirebilir.



**Şekil 7.** İVK' nin çapının ölçülmesi

İVK, vertebra boyunca uzunlamasına bulunur. İVK' yi tanımlamak için uygun yöntem, subkostal pencerede bir kardiyak veya abdominal 2-D ultrason kullanılmasıdır. Ölçüm, ekspirasyon sonunda İVK'nin uzun eksenine dik olarak, kafaya doğru sağ atriumun ostiumuna yaklaşık 5-30 mm proksimalde bulunan hepatik venlerin birleşim yerinde sağlanmalıdır(Şekil 7). Kollaps için İVK' nin lateral translasyonunda hata yapmamak önemlidir. Entübasyon yapılmayan hastada, hastanın bir sniff manevrası (burundan yapılan ani inspirasyon) yapmasını isteyerek, solunum kollapsının değerlendirilmesi gerçekleştirilir (Tablo 2).

**Tablo 2.** İVK çapında sniff manevrası ile gerçekleşen değişikliğin değerlendirilmesi

IVK Çapı (cm)	Sniff Manevrası Kollapsibilite	SVB (mmHg)
<2.1	>%50	0-5
		5-10
>2.1	<%50	>10

SVB, sıvı duyarlılığını tahmin etmek için çok yararlı bir parametre olmadığı için, SVB'nin ultrasonik tahmininin kullanımı sınırlıdır. Mekanik ventilasyon alan bir hastada İVK kollapsının derecesi SVB'nin güvenilir bir tahmini değildir. Ancak bu hastalarda İVK çapının <12 mm olması durumunda SVB'nin <10 mm Hg olmasını beklemek mantıklıdır(57).

Tahmini bir SVB'nin faydası sınırlı olsa da, sıvı yanıtı tahmin etmede ultrason çok bilgilendirici olabilir. Barbier ve meslektaşları, mekanik olarak havalandırılan hastalarda, pasif solunumla birlikte vena kava çapında % 18'den fazla artışın olmasını sıvı yanıtı açısından anlamlı olduğunu gösterdiler (58). Sadece mekanik ventilasyon alan septik hastalardan oluşan benzer bir çalışmada Feissel ve arkadaşları, İVK değişkenliği >% 12 olan (Şekil 13.5) pasif ventilasyonlu bir hastanın sıvı tedavisine yanıt verdiğini gösterdi (59).

İVK, abdominal kompartman sendromu, hamilelik veya yüksek hava yolu basıncı olan hastalarda bilgilendirici olmayabilir.

### 2.2.3.A.a *Inferior vena kava distensibilite ve kollapsibilite indeksinin ölçümü*

İVK, L5 anteriyorunda common iliyak venlerin birleşmesinden doğar ve diyaframı delerek yukarı doğru ilerler. Başlıca hepatic venler olmak üzere birçok ven İVK' ye ulaşır. İVK vücudun uzun aksına paralel uzanır ve orta hattın sağında yer alır. İVK' nin aortadan sonografik ayrımı; tipik arteriyel pulsasyonun varlığı, hepatic venlerin İVK' ye anterior sınırında girişi, İVK' nin sağ atriya girişinin izlenmesi ve kalbe doğru karakteristik bifazik venöz profilin doppler kaydı ile yapılır (60). Hasta supin pozisyonda inferior vena kava sağ atriya girmeden 2-3 cm önce uzun aks/ subksifoid pencere de 2-4 MHZ curvilinear proplar ile ölçülmektedir (61).

Bir başka görüntüleme yöntemi ise oblik-koronal incelemedir. Hasta sol yanına yatırılır. Prob longitudinal yerleştirilerek karaciğer sağ lobundan sol iliyak kanata kadar açı verilerek inceleme yapılır. Bu kesitlerde aortanın anteriyorunda görülür ve renal venlerin girişi de görülebilir(62). Damar vücudun uzun aksına paralellik gösterdiğinden görüntü oryantasyonu kabaca anatomik plana paralellik gösterir. Bu uzun aks görüntülemelerinin dışında probun subkostal yerleştirilmesi ile sirküler görüntüleri de elde edilebilir. Şekli ovoid veya yassı olabilir (62).

Uzun aks izdüşümünde damar geniş, lineer, nonpulsatil düzgün ve paralel kenarlı boşluk olarak görülür. Proksimal vena cava çapı yüksek oranda kan volümü ve SVB'deki değişiklikler ile paralellik gösteren ince duvarlı bir damardır. Respirasyonun İVK' nin volümünü hızla etkilediği gözlemlenmiştir. İVK depo görevi yaptığından inspirasyon sırasında kalbin sağ tarafına artmış kan dönüşü ve kaval boşalmaya hem çap hem de alanda azalma eşlik eder (62).

Normalde antero-posterior çapı 25 mm'den azdır ama solunumsal değişikliklerle 30-40 mm'ye kadar ulaşabilir (62). İVK çapı sağ ventrikül yetmezliği, sağ ventriküler hipertansiyon, triküspit damar hastalıkları, perikardiyal tamponad ve konstriktif perikarditte artmaktadır.

Hastalarda sıvı resüsitasyonuna yanıtı değerlendirmek için İVK' yi kullanan farklı yöntemler vardır. Bunlar; İVK distensibilite indeksi (İVKdi), İVK kollapsibilite indeksi (İVKki) ve İVK çapıdır, bunlardan ilk ikisi dinamik diğeri ise statik parametredir (Şekil 8). Her biri hastanın hemodinamisini değıştiren faktörlerden etkilenebilir. İVK çapının ölçümü, fizyolojik olarak SVB' ye benzer ve fayda açısından kabaca eşdeğerdır. Şu anda İVK ölçümleri üzerinden SVB ölçümlerini kullanmaya yönelik çalışmalar bulunmaktadır (59).

$$\text{Vena Cava Distensibility} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\min}}$$

$$\text{Vena Cava Variability} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{(D_{\max} + D_{\min}) / 2}$$

**Şekil 8.** İVKdi ve İVKki hesaplanması.

Mekanik ventilatörde kontrollü solunum uygulanan hastalarda ve kas gücü olmayan hastalarda İVKdi önerilmektedir. Akciğler pozitif basınç ile şişirildiğinde, ön yükte bir azalma olur. Pulmoner venlerdeki basınç daha düşük olduğunda bu azalma artar. Ön yükteki azalma ne kadar büyük olursa, İVK' de görülen şişme daha fazla olur, bu da hastanın hacim duyarlılığına sahip olma ihtimalini artırır. İVKdi' nin en büyük kısıtlılığı düşük bir pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) olması ve oldukça yüksek bir tidal hacim gerektirmesidir. Buna ek olarak, gerçekten kas gücü olmayan hastalar nispeten seyrek görülür(59).

İVKki, İVKdi' ye benzer bir yöntem olmakla birlikte, spontan soluyan hastalarda değerlendirme imkanı sağlar. İVK' de görülen kollaps miktarını değerlendirir. Temel olarak, İVKdi' nin fizyolojik karşıtıdır, çünkü hasta pozitif basınçlı bir soluk alırken torasik basıncın artmasına zıt olarak, şimdi spontan eforla soluk alarak intratorasik basınç düşmektedir. Normovolemik hastada solunum sırasında İVK' de yaklaşık %50'ye varan bir kollaps olur. İVK' den kalp kısmen dolacak ve ön yükün artırılmasını desteklemek için gereken hacim arttıkça, İVK' de daha fazla çöküş görülecektir(59).

### 2.2.3.B..Internal Jugular Venin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi

Sıvı tedavisine uygun yanıtı değerlendirmek için internal juguler (IJ) ven ultrasonografisi kullanımına artan ilgi vardır. Tarihsel olarak, bir hastanın hacim durumunun klinik değerlendirmesi, juguler venöz pulsasyonun değerlendirilmesini, bir marjinal doğruluk ve tekrarlanabilirlik ölçümünü içermektedir. Kollapse veya dolu bir IJ damarının ultrason kanıtının vena kava kadar bilgilendirici olabileceği düşünülebilir. Bazı klinisyenler uygulamada internal jugulerde oluşan respiratuar kollaps yoluyla sıvıya duyarlılığı tahmin etmek için ultrason kullanmaktadır (63).

### 2.2.3.C. Sol ventriküler Diyastolik Fonksiyonun Doppler USG ile değerlendirilmesi

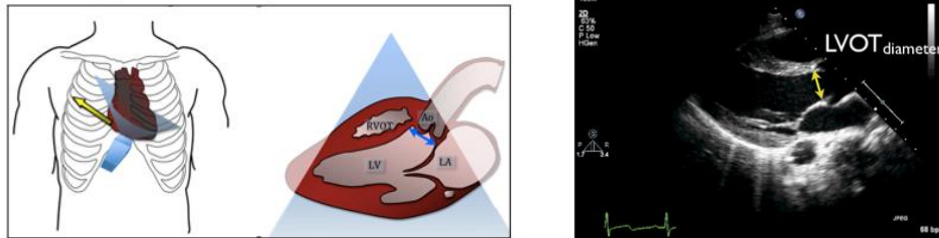
Sol ventrikül diyastolik fonksiyon, sıvıya yanıtı belirlemede yardımcıdır, ancak uygun yanıtı yeterince değerlendirememektedir. Apikal 4 odacık görüntüsü mitral akış hızını elde etmek için kullanılır. Mitral halka doku doppleri ile aynı zamanda apikal 4 odacık görünümü de elde edilir (Şekil 9).

Grade	Grade 0 (Normal)	Grade I (Impaired Relaxation)	Grade II (Pseudonormal)	Grade III (Restrictive)
Mitral Valve Inflow				
Septal Annulus Tissue Doppler				
Primary Definition	Septal e' $\geq$ 8 cm/s	Septal e' $<$ 8 cm/s E/A $<$ 0.8	Septal e' $<$ 8 cm/s E/A 0.8-1.5 E/e' 9-12	Septal e' $<$ 8 cm/s E/A $>$ 2 DT $<$ 160 ms E/e' $\geq$ 13

Şekil 9. Doppler USG ile mitral inflow görüntüsü

### 2.2.3.D. Nabız dalga Doppler USG ile stroke volüm, aortik kan velositi varyasyon

Strok volüm, parasternal uzun eksenli görünümde (transtorasik) veya midesofageal uzun eksenli görünümde (transözofageal) Sol ventriküler çıkış yolunun (LVOT) nabız dalgası Doppler kullanılarak ölçülebilir. Strok volüm varyasyonu ve aort hız değişimleri mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pasif solunumda, sıvı duyarlılığını tahmin eder. (Şekil 10).



Şekil 10. Parasternal uzun aks görünümünde transtorasik LVOT değerlendirilmesi.

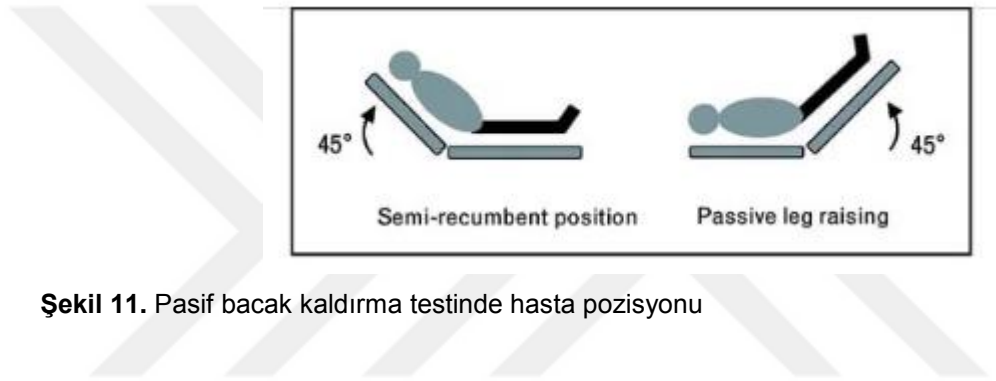
### 2.2.3.E. Ventriküler Boyutların ultrasonografik ölçümü

Ultrasonografik olarak transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi ile, kalbin görüntüleri kolayca elde edebilir. Bir klinisyen ekokardiyografide hiperdinamik hipovolemiyi tanımlayabilir, bu genellikle ön yükleme hassasiyeti ile ilişkilidir. Reuter ve arkadaşları, sol ventrikül diyastolik alanının sıvı duyarlılığını öngörebildiğini göstermişlerdir. Tersine, sol

ventrikül alanının ekokardiyografik ölçümünün veya end-diyastoldeki hacmin sıvı yanıtını öngörmeye yararlı olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (59, 64, 65).

#### 2.2.4. Pasif Bacak Kaldırma Testi

Pasif bacak kaldırma testi, yatak başı yapılabilen bir manevradır, bu da yaklaşık 300ml tam kanın merkezi venöz sisteme derhal dağıtılmasına neden olur. Bu manevranın avantajı, etkili bir geri dönüşlü sıvı yüklemesi olmasıdır. Kardiyak output veya SV'nin değerlendirilmesi yatak başının 45°'ye yükseltilmesiyle yapılır. Yatağın başı hemen 0°'ye düşürülür ve bacaklar 2 dakika için 45° yükseltilir (Şekil11). Kardiyak output veya strok hacim tekrar ölçülür. Bu ölçümlerin herhangi birinde belirgin bir artış gösteren hastada sıvı tedavisine yanıtın olduğu düşünülür.



Şekil 11. Pasif bacak kaldırma testinde hasta pozisyonu

Pasif bacak yükseltmesinin önemli bir avantajı, spontan solunum yapan hastada da uygulanabilir olmasıdır. Lamia ve arkadaşları spontan solunumu olan kritik hastalarda pasif bacak kaldırmayı kullandılar ve stroke hacminde % 12.5' lik bir artışın sıvı yanıtılılığı ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Pasif bacak kaldırma abdominal kompartman sendromu olan veya hamile hastalarda yararlı olmayabilir(35, 66).

SVB ölçümü, sıvı resüsitasyonunda şu an kolaylıkla uygulanan bir yöntemdir. Resüsitasyon sırasındaki sıvı yanıtının gösterilmesine yardımcı olan kan basıncı, olası volümetrik indeksler ve mikrosirkulatuvar değişikliklerin değerlendirilmesi avantaj sağlayabilir (67). Mevcut teknolojiler, yatak başında akım ölçümüne izin verir; fakat sepsis tanılı hastalarda erken sıvı resüsitasyonuna bağlı klinik yanıtı değerlendirirken, bu monitörizasyon tekniklerinin etkinliğinin yetersiz kaldığı ve daha fazla klinik çalışmanın gerekli olduğu düşünülmektedir (68, 69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.02.2016 tarih ve 2016/6 karar numaralı etik kurul yazılı onayı alındıktan sonra İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde 31.Ocak.2016 ile 2.Ocak. 2017 tarihleri arasında sepsis tanısı nedeniyle tedavisi düzenlenen hastaların vasilerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı aydınlatılmış onamları alınan 36 hastanın verilerinin prospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi.

Yoğun Bakım Ünitesinde 2012 Surviving Sepsis Campaign kılavuzuna göre sepsis tanısı olarak mekanik ventilatör ile solunum desteği alan 18 yaş üstü hastaların verileri çalışma için değerlendirilmeye alınırken; sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmisi tespit edilmiş olan, intra abdominal basınç artışı olan, batin cerrahisi geçirmiş, karaciğer yetmezliği bulunan, intraabdominal asit bulunan, gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Surviving Sepsis Campaign 2012 kılavuzuna göre, sepsis tanısı alan mekanik ventilatörde kontrollü solunum yapan, 18 yaş üstü yoğun bakım hastaları prospektif gözlemsel olarak planlanan çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalıklar ve yoğun bakım yatışları sırasında değerlendirilen; Glaskow koma skoru, Apache II skoru, SOFA skoru, ateş, KTA, sistolik ve diyastolik arter basınçları kaydedildi. Mekanik ventilasyonla solunum yapan hastalarda ventilatör modu volüm kontrollü modda; tidal volüm 6-8 ml/ kg, solunum hızı 12-16/ dak, FiO2 % 35 PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlandı.

Hastaların sıvı replasmanı öncesi kalp hızı, arteriyel kan basıncı, SVB, PPV, ekspriumda İVKmax, inspiyumda İVKmin değerleri ölçüldü, İVKdi ve İVKki değerleri ise hesaplanarak kaydedildi. Sonrasında 500ml %0,9 NaCl izotonik solüsyon 30 dakika içerisinde intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Sıvı replasmanını takiben 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda ölçümler tekrarlanarak kayıt edildi. Sıvı replasmanı öncesi ve sonrası arter kan gazı ile ph, laktat, santral venöz oksijen satürasyonu (SvO2) ve parsiyel arteriyel oksijen basınçları (PaO2) kaydedildi.

Hastalarda SVBölçümü; kullanılmakta olan subklavyen kataterinden sağ atrium hizası orta aksiller hat sıfır baz alınarak piezoelektrik transdüser ile mmHg cinsinden ölçüldü.

PPV ölçümü; radial arter kataterinden Drager Infinity Acute Care System (Dragerwerk AG& Co. Lüberck, Almanya) monitör tarafından hesaplanan değerler kaydedildi.

İnferior vena kava çapı ölçümü Mindray Digiprince DP9900 ultrason cihazı (Shenzhen Mindray Bio-Meical Electronics Co., Ltd, Shenzhen, Çin Halk Cumhuriyeti) ile 2-6 mHz curve-lineer prob kullanılarak yapıldı. Subksifoid pencereden karaciğer ve kalp komşuluğu görüntülenerek vena kava inferior ile sağ atriyum birleşimi tespit edildi. Bu kısımdan yaklaşık 2cm distalde B-mod ile kesinleştirilen görüntü M-modu alınarak ölçüm yapıldı. Ölçümlerde inspiyum ve ekspiryumdaki çaplar kaydedildi. Vena kava inferior distensibilite ve kollapsibilite indeksi (İVKdi, İVKki) hesaplandı. Bu indeksler vena kava

inferior ekspiriyum çapı(eİVK) ile vena kava inferior inspiyrum (iİVK) çapı arasındaki farkın vena kava inferior ekspiriyum (kollapsibilite) veya inspiyrum (distensibilite) çapına bölünmesiyle elde edildi.

$$İVKki=(eİVK-iİVK)/eİVK.$$

$$İVKdi = (eİVK-iİVK)/iİVK$$

### 3.1. İstatistiksel Metod

Tüm analizler SPSS17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile araştırıldı. Nümerik değişkenlerin betimlenmesinde ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri, kategorik değişkenlerin betimlenmesinde frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin ortalaması Friedman Testi, sonrasında post-hoc Dunn's Testi ile karşılaştırıldı. Spearman Korelasyon Analizi ile nümerik değişkenler arasındaki ilişki; Ki-kare Testi ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki sınandı. İki bağımsız ortalama Student t Testi veya Mann Whitney U Testi ile; iki bağımsız medyan Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi.  $p<0.05$  değeri istatistiksel anlamlı farklılık olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 36 hasta çalışmaya alındı bunlardan 6 tanesi yeterli görüntü kalitesi elde edilmediği için çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait betimleyici özellikler tablo 3'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 15 erkek (%50) ve 15 kadın (%50) hastanın yaş ortalaması  $68.3\pm 19.7$  olarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi ortalaması  $25.6\pm 4.0$  olarak hesaplandı. Dört (%13.3) hastada komorbidite bulunmazken, 26 (%86.7) hastada vardı. Hipertansiyon 14 (%46.7) hastada, diyabetes mellitus 6 (%20) hastada mevcuttu. Hastaların 4 tanesi Alzheimer, 5 tanesinde KOAH, 4 tanesinde astım, 4 tanesinde koroner arter hastalığı, 1 tanesinde epilepsi ve 1 tanesinde karaciğer yetmezliği bulunmaktaydı. Hastalarda ateş ortalama  $37.2\pm 0.8$  °C saptandı. GKS ortalama  $8.3\pm 3.3$ , APACHE2 skoru ortalama  $24.9\pm 8.6$  ve SOFA skoru ortalama  $10.4\pm 3.9$  olarak kaydedildi. Hastaların mortalite oranı %57.33 ve yoğun bakımda kalış süreleri  $40.3\pm 15$  olarak hesaplandı.

**Tablo 3.** Demografik veriler

Yaş (Ortalama±SS)	68.3±19.7
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	15 (%50)
Kadın	15 (%50)
Vücut kitle indeksi (Ortalama±SS)	25.6±4.0
Komorbidite (n, %)	
Yok	4 (%13.3)
Var	26 (%86.7)
Hipertansiyon (n, %)	
Yok	16 (%53.3)
Var	14 (%46.7)
Diyabetes mellitus (n, %)	
Yok	24 (%80)
Var	6 (%20)
Ateş (Ortalama±SS)	37.2±0.8
GKS (Ortalama±SS)	8.3±3.3
APACHE II (Ortalama±SS)	24.9±8.6
SOFA (Ortalama±SS)	10.4±3.9

(GKS: Glasgow Koma Skoru, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score)Sistolik basınç ortalaması; 0.dk'da  $103.7\pm 23.9$ , 1.dk'da  $119.9\pm 29.1$ , 5.dk'da  $121.2\pm 29.5$ , 10.dk.'da  $120.4\pm 24.3$ , 15.dk'da  $118.3\pm 21.5$  ve 30.dk'da  $117.4\pm 20.6$  olarak hesaplandı. Sıvı tedavisi sonrasında yapılan ölçümler, tedavi öncesi

ölçümle karşılaştırıldığında, sistolik basınçta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p<0.001$ ).

Diyastolik basınç ortalaması; 0.dk'da  $50.9\pm 14.2$ , 1.dk da  $55.4\pm 12.5$ , 5.dk'da  $56.7\pm 13.8$ , 10.dk.'da  $58.0\pm 14.0$ , 15.dk'da  $58.0\pm 14.3$  ve 30.dk'da  $57.5\pm 13.9$  olarak hesaplandı. Tekrarlı ölçüm ortalamalarının en az biri diğerlerinden anlamlı olarak farklı bulundu ( $p=0.006$ ). Yapılan post-hoc analizde bu farkın, 0.dk'da diyastolik basınç ortalamasının 1.,5.,10.,15. ve 30.dk'ların ortalamasından anlamlı olarak daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı.

Kalp hızı ortalamasına bakıldığında sıvı tedavisi öncesinde ve sonrasında yapılan tekrarlı ölçüm ortalamalarının arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0.247$ ).

SVB ortalaması; 0.dk'da  $4.6\pm 5.1$ , 1.dk'da  $6.9\pm 4.2$ , 5.dk'da  $7.2\pm 4.0$ , 10.dk.'da  $7.3\pm 3.8$ , 15.dk'da  $7.4\pm 3.8$  ve 30.dk'da  $7.3\pm 3.8$  olarak hesaplandı. Tekrarlı ölçüm ortalamalarının tümünün, sıvı tedavisi öncesi yapılan ölçümle kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak artmış olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

İVKdi ortalaması; 0.dk'da  $51.1\pm 47.6$ , 1.dk'da  $34.4\pm 35.7$ , 5.dk'da  $35.1\pm 27.4$ , 10.dk.'da  $35.8\pm 25.5$ , 15.dk'da  $36.1\pm 25.9$  ve 30.dk'da  $33.3\pm 28.2$  olarak hesaplandı. Tekrarlı ölçüm değerlerine bakıldığında İVKdi, sıvı tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.026$ ).

İVKki ortalaması; 0.dk'da  $28.1\pm 16.3$ , 1.dk'da  $22.1\pm 14.2$ , 5.dk'da  $23.4\pm 13.4$ , 10.dk.'da  $24.4\pm 11.3$ , 15.dk'da  $24.3\pm 12.1$  ve 30.dk'da  $22.2\pm 13.9$  olarak hesaplandı. Tekrarlı ölçümlerde sıvı tedavisi öncesi ölçüme göre bir miktar düşüş görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0.088$ ).

PPV ortalaması; 0.dk'da  $18.7\pm 10.7$ , 1.dk'da  $14.5\pm 8.9$ , 5.dk'da  $13.4\pm 7.7$ , 10.dk.'da  $13.2\pm 7.1$ , 15.dk'da  $13.2\pm 7.3$  ve 30.dk'da  $13.8\pm 8.1$  olarak hesaplandı. Tekrarlı PPV ölçümü ortalamalarının tümünün, 0. dakika ölçümüne göre anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

Tabloya genel olarak bakıldığında sıvı resüsitasyonu sonrasında yapılan ölçümlerden sistolik ve diyastolik kan basıncı, PPV, İVKdi ve SVB ölçümlerinin tedavi yanıtılığını gösterme konusunda anlamlı olduğunu görmekteyiz.

500ml izotonik solüsyonun 30 dakikada infüzyonu öncesinde ve sonrasındaki tekrar ölçümler Tablo 4'de sunulmuştur.

**Tablo 4.** Hemodinamik verilerin karşılaştırılması

	0.dk	1.dk	5.dk	10.dk	15.dk	30.dk	p
Sistolik basınç	103.7±23.9	119.9±29.1	121.2±29.5	120.4±24.3	118.3±21.5	117.4±20.6	<0.001 <sup>a,b,c,d,e</sup>
Diyastolik basınç	50.9±14.2	55.4±12.5	56.7±13.8	58.0±14.0	58.0±14.3	57.5±13.9	0.006 <sup>a,b,c,d,e</sup>
Kalp hızı	101.6±22.6	98.6±19.1	99.0±19.5	99.4±20.7	99.8±21.8	99.1±21.9	0.247
SVB	4.6±5.1	6.9±4.2	7.2±4.0	7.3±3.8	7.4±3.8	7.3±3.8	<0.001 <sup>a,b,c,d,e</sup>
İVKdi	51.1±47.6	34.4±35.7	35.1±27.4	35.8±25.5	36.1±25.9	33.3±28.2	0.026 <sup>a,b,c,e</sup>
İVKki	28.1±16.3	22.1±14.2	23.4±13.4	24.4±11.3	24.3±12.1	22.2±13.9	0.088
PPV	18.7±10.7	14.5±8.9	13.4±7.7	13.2±7.1	13.2±7.3	13.8±8.1	<0.001 <sup>a,b,c,d,e</sup>
a: 0.dk-1dk; b: 0.dk-5.dk; c: 0.dk-10.dk; d: 0.dk-15.dk; e: 0.dk-30.dk							

(SVB: Santral venöz basınç, İVKdi: İnfirior vena kava distensibilite indeksi, İVKki: İnfirior vena kava kollapsibilite indeksi, PPV: Nabız basıncı değişimi (Pulse pressure variation))

Bir başka açıdan bakıldığında sıvı replasmanından sonra 1.dk'da yapılan ölçümlerin başlangıca göre yüzde değişimlerinin medyan değerleri kısaca tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Sıvı replasmanı sonrası ilk ölçüm değerlerinin başlangıca göre yüzde değişimleri

	Medyan (Min-Maks)
Sistolik1	13.7 ((-19.8)-75)
Diyastolik1	8.0 ((-26.2)-66.7)
KH1	-1.3 ((-20)-22.2)
SVB1	36.7 ((-200)-1900)
İVKdi1	-88.2 ((-27.9)-376.5)
İVKki1	-21.5 ((-77.7)-177.5)
PPV1	-23.6 ((-86.7)-200)

(KH: Kalp hızı, SVB: Santral venöz basınç, İVKdi: İnfirior vena kava distensibilite indeksi, İVKki: İnfirior vena kava kollapsibilite indeksi, PPV: Nabız basıncı değişimi (Pulse pressure variation))

Sistolik basıncın başlangıca göre yüzde değişimi ile Diyastolik basıncın başlangıca göre yüzde değişimi arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ( $r=0.676$ ,  $p<0.001$ ).

Sistolik basıncın başlangıca göre yüzde değişimi ile SVB başlangıca göre yüzde değişimi arasında negatif yönlü orta dereceli korelasyon saptandı ( $r=-0.433$ ,  $p=0.017$ ).

Bunun yanında sistolik basıncın başlangıca göre yüzde değişimi ile Kalp hızının, İVKki ve PPV ölçümlerinin başlangıca göre yüzde değişimi arasında korelasyon saptanamadı.

Diyastolik basıncın başlangıca göre yüzde değişimi ile SVB başlangıca göre yüzde değişimi arasında negatif yönlü orta dereceli korelasyon saptandı ( $r=-0.450$ ,  $p=0.013$ ). Diyastolik basıncın başlangıca göre yüzde değişimi ile Kalp hızının, İVKki ve PPV ölçümlerinin başlangıca göre yüzde değişimi arasında korelasyon saptanamadı.

Kalp hızının başlangıca göre yüzde değişimi ile hiçbir ölçümün yüzde değişimi arasında korelasyon saptanamadı.

SVB ölçümünün başlangıca göre yüzde değişimi ile ne İVKki ne de PPV ölçümlerinin başlangıca göre yüzde değişimi arasında korelasyon saptanamadı.

İVKdi ölçümleri ile İVKki arasında pozitif yönde güçlü korelasyon olduğu görülse de PPV veya SVB tekrarlı ölçümleri ile arasında zayıf korelasyon olduğu saptandı. Yine İVKki başlangıca göre yüzde değişimi ile PPV yüzde değişimi arasında korelasyon bulunamadı ( $r=-0.123$ ,  $p=0.516$ ). Tekrarlı ölçümlerin başlangıç ölçümüne göre yüzde değişimlerinin birbirleri arasındaki korelasyon tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Sıvı replasmanı sonrası ilk ölçüm değerlerinin başlangıca göre değişimlerinin ilişkisi

	dDiyastolik1		dKH1		dSVB1		dİVKdi1		dİVKki1		dPPV1	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
dSistolik1	0.676	<b>&lt;0.001</b>	-0.066	0.727	-0.433	<b>0.017</b>	-0.156	0.411	-0.024	0.901	0.139	0.463
dDiyastolik1			0.109	0.567	-0.450	<b>0.013</b>	0.077	0.688	0.141	0.456	-0.140	0.459
dKH1					0.060	0.754	0.114	0.548	0.193	0.306	0.072	0.705
dSVB1							0.056	0.769	0.006	0.977	-0.127	0.504
dİVKdi1									0.922	<b>&lt;0.001</b>	-0.141	0.458
dİVKki1											-0.123	0.516

(KH:Kalp hızı, SVB: Santral venöz basınç, İVKdi: İnförior vena kava distensibilite indeksi, İVKki: İnförior vena kava kollapsibilite indeksi, PPV: Nabız basıncı değişimi (Pulse pressure variation))

Bilindiği üzere hastaların sıvı tedavisine yanıtını değerlendirirken sistolik arteriyel basınçtaki %10 veya üzerindeki artış literatürde anlamlı kabul edilmektedir. Biz de çalışmamızda sistolik basınçta %10'un altında ve üzerinde artış saptanan hastaları iki gruba ayırdık ve diğer ölçümlerle olan ilişkisini inceledik. Bulgular Tablo 7'de sunulmuştur. Ancak hastalar sistolik basınçtaki değişime göre iki gruba ayrıldığında diğer ölçümlerin her iki gruptaki ortalama ve medyan değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

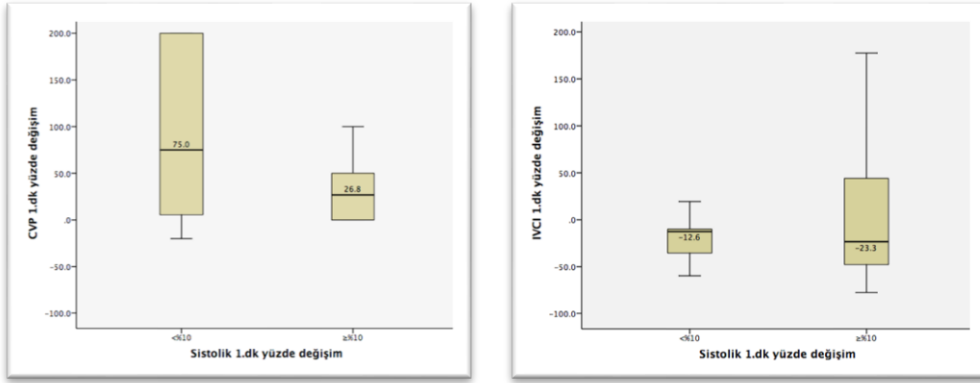
**Tablo 7.** Sistolik basınçta başlangıca göre %10 altında ve %10 üstünde değişim gösteren gruplarda incelenen değişken özellikleri

	Sistolik değişim		p
	<%10 (n=12)	≥%10 (n=18)	
Yaş (Ortalama±SS)	61.8±25.4	72.7±14.0	0.362
Cins (n, %)			
Erkek	6 (%50)	9 (%50)	>0.999
Kadın	6 (%50)	9 (%50)	
VKİ (Ortalama±SS)	24.8±3.2	26.1±4.5	0.387
Komorbidite (n, %)			
Yok	4 (%33.3)	0 (%0)	0.018
Var	8 (%66.7)	18 (%100)	
HT (n, %)			
Yok	7 (%58.3)	9 (%50)	0.654
Var	5 (%41.7)	9 (%50)	
DM (n, %)			
Yok	9 (%75)	15 (%83.3)	0.660
Var	3 (%25)	3 (%16.7)	
Ateş (Ortalama±SS)	37.3±0.8	37.2±0.9	0.466
GKOMA (Ortalama±SS)	8.7±3.9	8.1±2.9	0.622
APACHE II (Ortalama±SS)	24.8±9.7	24.9±8.1	0.734
SOFA (Ortalama±SS)	10.7±5.2	10.2±2.8	0.864
dSVB (Medyan, Min-Maks)	75 ((-20)-19900)	26.8 ((-200)-19900)	0.234
dİVKdi (Medyan, Min-Maks)	-66.9 ((-16.5)-24.6)	-35.2 ((-88.2)-376.5)	0.271
dİVKki (Medyan, Min-Maks)	-12.6 ((-59.7)-19.4)	-23.3 ((-77.7)-177.5)	0.735
dPPV (Medyan, Min-Maks)	-25 ((-66.7)-25)	-23.6 ((-86.7)-200)	>0.999

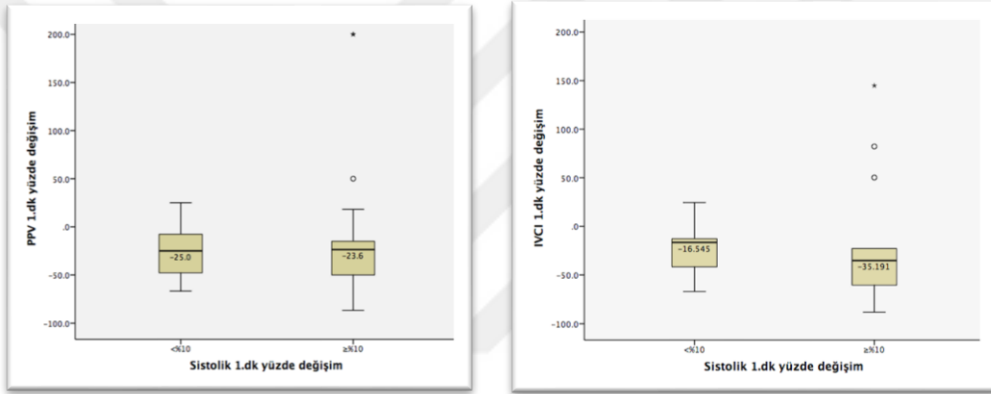
(VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, GKOMA: Glasgow Koma Skoru, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, SVB: Santral venöz basınç, İVKdi: İnfior vena kava distensibilite indeksi, İVKki: İnfior vena kava kollapsibilite indeksi, PPV: Nabız basıncı değişimi (Pulse pressure variation))

Sistolik basınç değişiminin %10'un altında ve üzerinde olan iki grupta SVB, PPV, İVKdi ve İVKki yüzde değişimleri (Grafik 1, 2) ve ardışık ölçümlerin medyan değişimleri de (Grafik 3) ayrıca grafikler halinde gösterilmektedir.

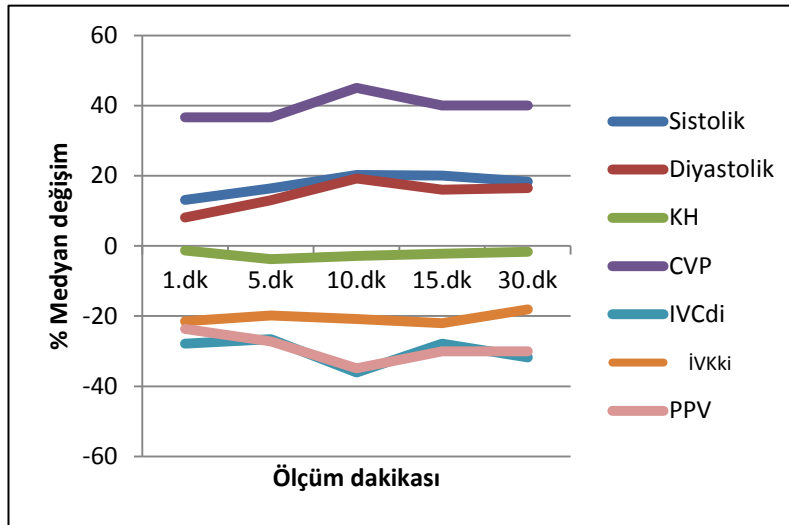
**Grafik 1.** Sistolik basınçta başlangıca göre %10 altında ve %10 üstünde değişim gösteren gruplarda SVB ve İVKki 1.dk yüzde değişim



**Grafik 2.** Sistolik basınçta başlangıca göre %10 altında ve %10 üstünde değişim gösteren gruplarda PPV ve İVKdi 1.dk yüzde değişim



**Grafik 3.** Ardışık ölçümlerin başlangıca göre medyan değerleri



## 5. TARTIŞMA

Mekanik ventilasyon uygulanan sepsis hastalarının sıvı yönetimi için kullanılan arteriyel sistolik ve diyastolik basınç, kalp atım hızı, SVB, PPV ve İVK distansibilite ve kollapsibilite indeksi parametrelerinin kullanılabilirliğini ve birbiri ile korelasyonunu bulmayı amaçladığımız çalışmamızın sonucunda kısa süreli 500 ml sıvı resüsitasyonu sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, PPV, İVKdi ve SVB ölçümlerinde anlamlı farklılık oluştuğu gözlenmiştir. En fazla değişimler tedavinin 10. ve 15. dk larında gerçekleşmekte olup bu dönemde özellikle SVB, PPV, DKB ve İVKdi'de belirgin değişiklik gözlenmiştir.

Septik şok tedavisinde klinik tablonun mümkün olan en erken dönemde tanınarak, önlemlerin ve destek tedavinin hemen başlatılmasının mortalite üzerinde anlamlı etkisi vardır (70).

Sepsis ve septik şokta destek tedavisinde en önemli nokta antibiyotik tedavisinin başlanmasının ardından hemen hipovoleminin düzeltilmesi olup uygun monitörizasyon altında yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır (71). Bizim çalışmamızda sepsis tanılı hasta grubunun seçilmesindeki amaç; vazodilatasyona bağlı hipoperfüzyonun üzerine büyük etkisinin görüldüğü hasta grubunda sıvı resüsitasyonuna yanıtı gösteren yöntemlerin etkinliğini, kullanılabilirliğini ve güvenilirliğini ortaya çıkarmaktır.

Bu bilgiler ışığında, günümüzde sıvı tedavisine yanıtıllığı gösteren invaziv ve invaziv olmayan hemodinamik monitörizasyon yöntemlerinin sepsis ve septik şok gibi klinik tabloların tedavi sürecinde yeri oldukça önemlidir. İyi bir hemodinamik monitörizasyonla birlikte sepsisli hastalarda sıvı yönetimi sağlanabilirse, reversibl dönemde hastaların morbidite veya mortalite oranlarında belirgin iyileşmeler elde edilebilecektir.

Sıvı yanıtıllığını değerlendirirken kullanılan sistolik/ diyastolik kan basıncı ve kalp atım hızı yıllardır geleneksel olarak kullanılan uygulanabilirliği en fazla ve en ucuz yöntemlerdir. Ancak sadece hipovolemi nedeniyle değil multifaktöryel olarak farklı sonuçlar vermesi nedeniyle bilim insanları tarafından farklı yöntemlerin geliştirilme ihtiyacı duyulmuştur. Gün geçtikçe gelişen teknoloji, yanında birçok invaziv ve invaziv olmayan hemodinamik monitörizasyon yöntemini beraberinde getirmiştir.

Santral venöz basınç ölçümü, yoğun bakımda özellikle sepsis hastalarının takibinde oldukça sık kullanılmaktadır. Gözlemsel FENICE çalışmasında 46 ülkeden 311 merkezden toplam 2279 hasta çalışmaya dahil edildiğinde örneklerin üçte birinde sıvı tedavisi belirleyicisi olarak halen SVB' nin kullanıldığı görülmüştür (44) SVB ile sıvı cevaplılığını öngörme etkisi tartışmalı ve kafa karıştırıcıdır (42). SVB tek başına değil, diğer klinik ve hemodinamik parametrelerle birlikte dinamik bir şekilde değerlendirilmelidir. Yoğun sıvı tedavisi gereken hastalarda sistemik perfüzyon bulgularının yanında aşırı sıvı yüklenmesi sonucu kalp yetmezliği, akciğer ödemi gibi komplikasyonların gelişme riskine karşı solunum sayısı, derinliği ve solunum sıkıntısı yönünden de yakın takip altına alınması son derece önemlidir. Sıvı tedavisi sırasında verilen sıvının yeterli olup olmadığı ve aşırı yüklenmeye neden olup olmadığının kontrolünün sistemik perfüzyon bulguları ve solunum takibi ile yapılmasının yanı sıra eğer SVB takibi için uygun şartlar varsa SVB takibinin de yapılması

çok daha güvenli bir monitörizasyon sağlayacaktır. Çalışmamızda da hemodinamik monitörizasyon yöntemlerinden olan SVB' nin sıvı tedavisi öncesi ölçümlerine göre 1. dk' dan itibaren anlamlı olarak arttığı ve 10. dk'dan sonra ise stabil seyrettiği tespit edildi. SVB ölçümü uzun yıllardır yaygın bir şekilde sıvı yönetiminde kullanılmaktadır. Ancak yapılan bir sistematik derleme, SVB ve dolaşımdaki kan hacmi arasında ilişki bulunmadığını, SVB' nin sol ve sağ ventriküler önceki yükün iyi bir göstergesi olmadığını ve SVB'nin sıvı yanıtını öngörmediğini göstermektedir (72).

Yapılan araştırmalar İVK çapının intravenöz hacim durumunun güvenilir bir göstergesi olduğunu ve sıvı tedavisine yanıt vermeyi tahmin ederken solunumsal varyasyonun değerli olduğunu düşündürmektedir. Daha büyük bir kollapsibilite indeksi, özellikle küçük bir İVK çapıyla beraber düşük vasküler hacim statüsünü göstermektedir (73).

Abid Ilyas ve arkadaşlarının 2017 yılında kritik hastalığı bulunan yoğun bakım ünitesindeki 47'si mekanik ventilatörde olan 18 yaş üzerinde intratorasik santral venöz kateteri bulunan 100 hastada volüm durumunu tespit etmek için SVB, İVK çap ve İVKki arasındaki korelasyonu tespit amaçlı yaptığı bir çalışmada ortalama SVB ve İVKki değerleri sırasıyla  $7.63 \pm 3.04$  mmHg ve  $30.68 \pm 10.93$  bulunmuştur. Ortalama SVB ve İVKki arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, güçlü negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer yandan SVB ile maksimum ve minimum İVK çapı arasında güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (74). Bizim yaptığımız çalışmada ise SVB ve İVKki arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülemedi. Tamamı mekanik ventilatörde olan hasta grubumuzda İVKdi ise sıvı resüsitasyonuna anlamlı şekilde yanıt vermiştir ancak SVB ile korelasyonu gösterilememiştir.

Gui J. ve arkadaşlarının İVKki'nin intravasküler volüm (İVV) değişimini erken dönemde saptamadaki etkinliği ile ilgili 145 gönüllü denekte yaptığı pozitif bacak kaldırma testi (PBKT) ile indüklenmiş İVKki'ndeki değişim çalışmasında, İVV durumunun yeterliliğini öngörmek için İVKki ölçümünün yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak temel İVKki' nin bireysel özelliklerle ilişkisi olmadığı, artmış İVV değerini saptamada duyarlılığının zayıf olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada PBKT sonrası deneklerin sadece % 50.3'ünde İVKki azalması %10'dan fazla olmuştur (75). Bizim yaptığımız çalışmada sıvı yanıtılığını değerlendirmek için yapılan tekrarlı ölçümlerde İVKki'de azalma görülse de istatistiksel olarak İVV değerlendirmesinde anlamlı bulunmamıştır. Kullanılan SVB ve PPV ile korelasyon saptanmamıştır.

Airapetian N ve arkadaşları spontan soluyan hastalarda İVKki' nin sıvı yanıtılığını ön görmeyi değerlendiren 59 hasta ile yapılan çalışmasında, PBKT ve 500 ml salin infüzyonundan sonra 29 hastada sıvı yanıtılılığı (sıvı infüzyonu sonrası kardiyak outputta %10 artış) pozitif tespit edilmiştir. Sıvıya yanıtılı olanların, yanıt vermeyenlere göre daha düşük bir bazal İVKmin çapı ( $11 \pm 5$  mm vs.  $14 \pm 5$  mm,  $p=0.04$ ) ve daha belirgin İVKki varyasyonlarının (İVKki:  $35 \pm 16$  vs.  $27 \pm 10$  %,  $p=0.04$ ) olduğu bildirilmiştir. İVKki ve İVKmax çapını kullanarak sıvı yanıtılılığını değerlendirme öngörüsünün düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak şüpheli hipovolemisi olan ve spontan soluyan hastada, İVKki sıvı yanıtını tahmin yanıtı zayıf olmakla birlikte, % 42'den daha fazla bir İVKki, sıvı infüzyonundan sonraki kardiyak outputda bir artışı tahmin edebildiği tespit edilmiştir (76). Bu çalışmada saptandığı şekilde şüpheli hipovolemisi olanlar (İVKki < %42)'da İVKki'nin duyarlılığı düşük olduğunu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada İVKki ortalama değeri 28.1±16.3 olduğu için çoğunluk hastada ciddi hipovoleminin olmadığı düşünülebilir ancak hastalarımızın tümü mekanik ventilasyonda olduğu için İVK distensibilite indeksini değerlendirmek daha anlamlıdır.

Spontan soluyan hastalarda inspirasyon sırasında çapta azalma (kollapsibilite indeksi) ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pozitif basınçlı ventilasyon sırasında çap artışı (distensibilite indeksi) kullanılarak İVK çapındaki değişiklik incelenmiştir. Bu değişikliklerin sıvı yanıtılığını öngörebildiği düşünülmektedir.

Pozitif test kriterleri, mekanik ventilasyon uygulananlar ve spontan soluyan hastalar için farklıdır; İVK' de >%12 - %18 kollapsibilite, İVK' de >%40 -%50 distensibilite sıvı yanıtılığının derecesi olarak kabul edilir (77). Çalışmamızda sıvı resüsitasyonu öncesine göre İVKdi yüzde değişimi medyan değerinin %88 olduğu görülmektedir.

USG ile ölçülen İVK çapı ve / veya İVK' nin kollapsibilite/ distensibilite ile ilgili çalışmaları dikkate alan meta-analizde, 16 çalışmada mekanik ventilatörde olan hasta grubu değerlendirilmiştir (78). Tidal volüm genellikle 8-10 mL/kg/dk olarak ayarlanmış. Yaygın olarak trans torasik yöntem kullanılmıştır. Hasta seçimindeki heterojenite yanılmalara sebep olmaktadır. Yapılan meta-analizde birçok çalışmada hasta gruplarının heterojen olduğu (kardiyak, cerrahi, vb), sıvı yükleme ile ölçüm zamanlamasının ve standart referansın ne olduğunun açıklanmadığı görülmektedir. Biz çalışmamızda heterojeniteyi en aza indirmeye çalıştık. Hastalarımızın tümü sepsis tanılı ve mekanik ventilatöre bağlı hastalardır. Referans olarak kan basıncındaki %10'luk artışın alındığı çalışmamızda sıvı resüsitasyon basamaklarının ve ölçüm sıklığının ayrıntılarını tüm açıklığıyla paylaşmaya çalıştık.

Kaval indeksi değerlendiren çalışmalara bakıldığında duyarlılık 0,39 ile 0,86 arasında, özgüllük 0,28 ile 0,91 arasında değişmektedir. Sepsis tanılı hastalarda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,74 ve 0,83 olarak belirlenmiştir. Mekanik ventilasyondaki hastaları içeren çalışmalardaki oran sırasıyla 0,72 ve 0,69'dur (78). İVK çapının veya kaval indeksinin değerlendirilmesi iyi çalışılmış bir yöntem gibi görünmektedir. Bununla birlikte, literatürde son derece uyumsuz sonuçlar da bulunmaktadır.

Sepsisli hastalar ile karşılaştırıldığında, cerrahi hastalarda kaval indeks daha düşük bir özgüllük göstermiştir. Her ne kadar cerrahi hastalar sıklıkla hipovolemik olsalar da, intraabdominal basıncı arttıran cerrahi girişimler veya koşullar, kaval indeksi güvenilir hale getirebilir (79). Biz çalışmamızda intraabdominal basınç artışı olan, cerrahi operasyon geçirmiş hastaları çalışmaya dahil etmedik.

Bazı çalışmalarda ise kaval indeksin prediktif değeri mekanik ventilatörde olan hastalarda spontan solunumda olanlara göre daha düşük bulunmuştur (80, 81). Bunun nedeni net olarak açıklanamamış değildir. Klinik değişiklikler, method farklılıkları, heterojen hasta grubu etkili olmuş olabilir. Bunun nedeninin mekanik ventilasyonda olan hastalarda İVK çapının daha az genişleyebilir olması şeklinde düşünülebilir.

Özetle, İVK' nin sıvı duyarlılığını öngörmeye rolünü dikkate alan çalışmaların aşırı heterojenliği, USG ile değerlendirilen İVK çapının ve kaval indeksin yararlılığını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Yapılan meta-analizde USG ile İVK çapının ve solunum varyasyonlarının değerlendirilmesi, sıvı yanıtını öngörmek için güvenilir bir yöntem olarak görünmemektedir (78). Anlaşıyor ki gelecekte yapılacak olan çalışmalarda daha yüksek sayıda hasta içeren homojen hasta gruplarının incelenmesi kaval indeksin doğru şekilde değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir.

SVB ölçümü için santral ven kateterizasyonu gerektirmektedir. Santral venöz kateteri olmayan hastalarda non-invaziv bir yöntem olmasından dolayı ultrasonografik İVK çapı ve indeks ölçümlerinin SVB ölçümüne göre hastaya invaziv işlem yapılmaması açısından avantajlı olduğu da düşünülebilir.

Yapılan bir çalışmada ultrasonografi ile İVK değerlendirmesinin güvenilirliği, ultrasonu uygulayan kişinin ekokardiyografi deneyim seviyesine bağlı olmadığı açıklanmıştır (82). Brennan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 20 klinik olgu ile kısa bir eğitim süresi sonrası, kursiyerlerin vasküler aşırı yük tanısını önemli ölçüde koyduğu bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda ultrasonografi ile İVK çapı ölçümü tek kişi tarafından yapılmıştır. Yoğun bakım ünitemizde ultrasonografi cihazı sıklıkla kullanılmakta olduğu için vena kava çapı ölçümü sırasında hastaya bağlı durumlar (aşırı obezite, barsak gazı) dışında sıkıntı yaşanmamıştır.

Zhang ve ark. 104 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada anestezi öncesi İVK ultrasonografi taramasında 14 hasta yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle değerlendirilememiş ve çalışma dışı bırakılmıştır (84). Duwat ve arkadaşlarının yaptığı 114 yoğun bakım hastası üzerindeki çalışmada 17 hasta değerlendirilememiştir (82). Çalışmamızda 6 hasta yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle değerlendirilememiştir ve çalışmaya alınmamıştır. Görüntü kalitesini engelleyen en önemli faktörün gaz artefaktları olduğunu düşünülmektedir.

Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzları, volüm durumunun belirlenmesinde İVK çap ve kollapsibilitesinin kullanımını desteklemektedir. Nagdev ve ark. dehidratasyon hastalarında İVK-Kİ % 50 den fazla olmasını SVB < 8 mm Hg ile korele olduğunu göstermişlerdir (61). Zhang ve ark. genel anestezi induksiyonu öncesi İVK ölçümlerinin induksiyon sonrası hipotansiyon için cut off değerleri İVKki için % 43 ve İVK maksimum çapı için 1.8 cm bulmuş, İVKki' nin, İVK çapından daha prediktif olduğunu göstermiştir (84). Bizim çalışmamızda İVKki veya İVKdi için herhangi bir cut off değeri belirlemedik veya çap ölçümünü direkt olarak değerlendirmedik.

Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilecek durum çalışmamızda hipovoleminin derecesini belirleyecek bir sınır belirlemedik. Daha önce yapılmış çalışmalarda belirlenen sınırları temel almaya çalıştık. Hem İVKki ve İVKdi' nin, hem de SVB' nin bu konuda yapılmış çalışmalarda hipovolemik bir gösterge olarak duyarlılıkları düşüktür ve ancak ciddi hipovoleminin göstergesi olarak kullanılmaları önerilmektedir. Biz sadece sıvı resüsitasyon tedavisine yanıtta anlamlılık ve parametreler arasında korelasyon olup olmadığını inceledik.

Günümüzde teknolojinin gelişmesiyle birlikte, bazı hemodinamik monitörler, atım volümünü sürekli olarak hesaplayarak atım hacmi değişimi (SVV) ve nabız basıncı değişimi (PPV) gibi dinamik parametreler sağlayabilmektedir. Periferik nabız basıncı değişimi sol ventrikül atım hacmindeki değişimle ilgilidir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma SVV ve PPV' nin sıvı yanıtını öngörmeye kullanılabileceğini göstermiştir (85). Michard ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada %13 ve üzeri PPV değerinin sıvı yanıtını öngörmeye %94 hassasiyette ve %96 seçicilikte olduğu gösterilmiştir (53). Yapılan meta-analizler de mekanik ventilasyonda olan kritik hastaların sıvı tedavisine yanıtını öngörmeye PPV değerinin %88 duyarlılık ve %89 seçiciliği olduğu bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda da sıvı tedavi öncesinde ve sonrasında tekrarlı PPV ölçümleri yapılmıştır. PPV ölçümü ortalamalarının tümünün, 0. dakika ölçümüne göre anlamlı derecede azalmış olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ ).

Sepsis tanılı 29 hastanın değerlendirildiği ve arkadaşlarının çalışmasında PPV ve İVK çap değişimleri karşılaştırılmış, PPV' nin sıvı yanıtılığını göstermede daha başarılı olduğu gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da sıvı tedavisine olan yanıtı öngörmeye PPV ve İVK distensibilite indeksinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.

Tüm bu monitörizasyon yöntemlerinin çeşitli sınırlamaları vardır. Birincisi, hastalar spontan solunum çabaları olmadan mekanik olarak havalandırılmalı ve tidal hacim, önceki yük değişimini gösterebilmek için yeterli olmalıdır. Genellikle 8 ml/kg'ın üzerindeki tidal volümler dinamik parametrelerin yorumlanması için gerekli olmaktadır ve bu durum akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tanısı alan hastalarda olduğu gibi koruyucu akciğer ventilasyonunda kullanımlarını engeller. Ayrıca, kalp hızı / solunum sayısı oranı 3,6' ya eşit veya daha düşük olduğunda PPV' nin hafifçe düşmüş olduğu gözlemlenmiştir (88). Bu eşik değer üzerinde PPV ve SVV sıvı yanıtılığını öngörmeye yetersiz kalmaktadır. Sağ ventrikül yetmezliği, artmış sol ventrikül dolum basıncı ve aritmi gibi kardiyak patolojiler bu dinamik parametrelerin kullanımını sınırlamaktadır. Bizim çalışmamızda 30 hasta da ventilatör modu tidal volüm 6-8 ml/kg, solunum hızı 12-15/dak, FiO<sub>2</sub> %35 PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlanmıştır. Kardiyak patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

## SONUÇ

YBÜ'de yatan sepsis tanılı hastalarda sıvı yönetimi için kullandığımız parametrelerin etkinliği ve birbiriyle korelasyonunu saptamak amaçlı yaptığımız araştırmanın sonucunda; mekanik ventilatöre bağlı solunumu olan hastalarda sıvı resüsitasyonuna yanıtı değerlendirmede sistolik ve diyastolik kan basıncı, PPV, İVKdi ve SVB ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Günümüzde yapılan çalışmalara bakıldığında PPV ve İVK indeksi gibi dinamik ölçümlerin daha üstün olduğu gösterilmektedir. Biz de çalışmamızda bu görüşü desteklemekteyiz. Günümüzde diğer yöntemlere nazaran teknolojinin ilerlemesi ve ultrasonografinin daha çok kullanım alanı bulması, invaziv olmayan ve kolay erişilebilirliği nedeniyle İVK çapı ölçümlerinin tercih edilebilirliğini arttırmakla birlikte; kullanımı için kısa da olsa eğitim süresi gerektirmesi, her zaman görüntü kalitesinin ölçüm yapılabilecek netlikte olmaması dezavantajdır. Bu durumda yöntemler arasındaki sıvı yanıtılığını göstermek açısından güvenilirlik öne geçmektedir. Güvenilirliğin tespiti için daha geniş kapsamlı, homojen standardize edilmiş çalışmalar planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Sakr Y RK, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006;34:589–597.
2. Rivers E NB, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
3. Packman MJ, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:165-9.
4. Barash PG KB, Stoelting RK, et al. Sıvılar ve Elektrolitler. Ed: Yıldız K. Klinik Anestezi Temelleri. pp. 441-442 Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye, 2017.
5. Singer M DC, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock;Sepsis-3. *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
6. Joseph E. Parrillo RPDCSSEST, R. Phillip Dellinger, Joseph E. Parrillo. *Critical Care Medicine Principles of Diagnosis and Management in the Adult*. pp. 365-378 Saunders, 2014. .
7. Martin GS MD, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
8. Maurizio Cecconi LE, Mitchell Levy, Andrew Rhodes Sepsis and septic shock *Lancet* 2018; 392: 75–87.
9. Dellinger RP LM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
10. Vincent J-L, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(3):256-63.
11. Bannister B BN, Gillespie S. Bacteraemic Infections. *Infectious Diseases*. 1996:283-300.
12. Mandell GL BJ, Dolin R. Book Reviews-Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(5):1281.
13. Cecconi M EL, Levy M et al.Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018; 392: 75–87.
14. Arcaroli J FM, Abraham E: Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock* 2005;24:300-312.
15. Lin MT, Albertson TE: Genomic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:569-579.
16. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-1477.
17. Esmon CT TFJ, Snow TR: Inflammation and coagulation: Linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991;66: 160-165.
18. Taylor FB Jr KG, Lupu F: Pathophysiology, staging and therapy of severe sepsis in baboon models. *J Cell Mol Med* 2012;16:672-862.

19. Fourrier F CC, Goudemand J, et al: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-823.
20. Lam C TK, Martin C, Sibbald W: Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94:2077-2083.
21. Sakr Y DM, De Backer D, et al: Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-1831.
22. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-955.
23. Kumar A HC, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:251-287.
24. Cunnion RE SG, Parker MM, et al: The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-644.
25. Charpentier J LC, Fulla Y, et al: Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:660-665.
26. De Backer D CJ, Preiser JC, et al: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
27. Trzeciak S DR, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007;49:88-98.
28. Bateman RM SM, Ellis CG: Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis—Hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003;7:359-373.
29. Fries M WM, Sun S, et al: Increases in tissue Pco<sub>2</sub> during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow. *Crit Care Med* 2006;34:446-452.
30. Ellis CG BR, Sharpe MD, et al: Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O<sub>2</sub> extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H156-H164.
31. Spronk PE ZD, Ince C: Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004;8:462-468.
32. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007;49:88-98
33. Fink MP: Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001;17:219-237.
34. Pope JV JA, Gaieski DF, et al: Multicenter study of central venous oxygen saturation (Scvo<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;55:40-46.
35. Levy MM DR, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38: 367–74.

36. Hollenberg SM AT, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32: 1928–48.
37. Winters BD EM, Leung J, et al: Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 2010;38:1276-1283.
38. Maitland K KS, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2483–95.
39. Andrews B SM, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1233–40.
40. Cecconi M DBD, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815.
41. Eskesen TG WM, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332.
42. Monnet X MP, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *IntensiveCare Med* 2016; 42:1935–1947.
43. Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/C324>.
44. Cecconi M HC, Teboul JL, et al; FENICE Investigators; ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1529–1537.
45. Rhodes A EL, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486–552.
46. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321.
47. Casserly B PG, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573.
48. Jansen TC vBJ, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761.
49. Baron EJ MJ, Weinstein MP, et al: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013; 57:e22–e121.
50. Şahinoğlu AH. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri b, Türkiye Klinikleri, Ankara, 2003;31-36.
51. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı BÜTFAA, 2004; 194-195.

52. Özcengiz D. Yoğun bakım el kitabı 3. Baskı JBH, 2011;3: 16-18.
53. Michard F BS, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
54. Michard F CD, Richard C, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:935-9.
55. Osman D RC, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64-68.
56. Vignon P RX, Begot E, Leger J, Jacob C, Bouferrache K, et al. Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016.
57. Jue J CW, Schiller NB. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:613-619.
58. Barbier C LY, Schmit C, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1740-1746.
59. Feissel M MF, Mangin I, et al. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; 119:867-873.
60. Weyman AE. Principles and Practice of Echocardiography. 2 st ed. USA. Williams&Wilkins 1994; 852-854.
61. Nagdev AD MR, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for noninvasive determination of low central venous pressure. *Ann Emerg Med*. 2010 Mar;55(3):290-5.
62. Mert A, Kılıç. Ultrasonografiye Giriş. Türkiye, 1997;1.cilt, 235-242.
63. Joshua AM CD, Stockler MR. Beauty is in the eye of the examiner: reaching agreement about physical signs and their value. *Intern Med J* 2005; 35:178-187.
64. Greim CA RN, Apfel C, et al. Relation of echocardiographic preload indices to stroke volume in critically ill patients with normal and low cardiac index. *Intensive Care Med* 1997; 23:411-416.
65. Tousignant CP WF, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000; 90:351-355.
66. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province. [The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: a multi-center p.
67. Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337.
68. Boldt J. Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52–59.

69. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572.
70. Akpir K TL, Pembec K, Esen F. Sepsis ve Septik Şokun Günümüzdeki Tanımlaması ve Tedavisi. *Ankem Derg.* 1994;8(3):185-91.
71. Dellinger RP CJ, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine.* 2004;30(4):536-55.
72. Marik PE, Baram M and Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness?: A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008;134(1):172-8.
73. Seif D MT, Perera P, Mandavia D. Caval sonography in shock: A noninvasive method for evaluating intravascular volume in critically ill patients. *J Ultrasound Med* 2012; 31:1885–90.
74. Abid Ilyas WI, Salman Assad, et al. Correlation of IVC Diameter and Collapsibility Index With Central Venous Pressure in the Assessment of Intravascular Volume in Critically Ill Patients, 2017 Feb; 9(2): e1025.
75. Gui J YZ, Ou B, et al. Is the Collapsibility Index of the Inferior Vena Cava an Accurate Predictor for the Early Detection of Intravascular Volume Change? *Shock.* 2017 Jun 27.
76. Norair Airapetian JM, Ola Alyamani, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? 2015 Nov 13. doi: 10.1186/s13054-015-1100-9.
77. Long E, Oakley E, Duke T, Babl FE. Pediatric Research in Emergency Departments International Collaborative. Does respiratory variation in inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Shock.* 2017;47(5): 550-559.
78. Orso D PI, Piani T, Cilenti FL, Cristiani L, Guglielmo N. Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Inferior Vena Cava to Determine Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2018 Jan 1:885066617752308.
79. Via G TG, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Med.* 2016; 42(7):1164-1147.
80. Long E OE, Duke T, Babl FE. Pediatric Research in Emergency Departments International Collaborative. Does respiratory variation in inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness: a systematic review , 550-559. am-aS.
81. Zhang Z XX, Ye S, Xu L. Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014. 40(5):845-853.

82. Duwat A ZE, Guinot P, Levy F, Trojette F, Diouf M, et al. The gray zone of the qualitative assessment of respiratory changes in inferior vena cava diameter in ICU patients. *Crit Care*. 2014 Jan 14;18(1):R14.
83. Brennan JM BJ, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala Si et al. A comparison by medicine residents of physical examination versus hand-carried ultrasound for estimation of right atrial pressure. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 1;99(11):1614-6.
84. Zhang J, Critchley LA. Inferior Vena Cava Ultrasonography before General Anesthesia Can Predict Hypotension after Induction Anesthesiology. 2016;124(3):580-9.
85. Aykaç ZZ, Arslantaş MK. Sıvı Tedavisi Yönetimi (II) Monitörizasyon ve Sıvı Yanıtlılığının Öngörülmesi *GKDA Derg* 2018;24(1):1-10.
86. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):650.
87. Theerawit P MT, Sutherasan Y. Inferior vena cava diameter variation compared with pulse pressure variation as predictors of fluid responsiveness in patients with sepsis. *Journal of Critical Care* 36 (2016) 246–251.
88. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1092-7.