

Sepsis Ve Septik Şoklu Hastalarda Plazma Fibrinojen, D-Dimer, Protein C, Protein S Ve Antitrombin III Düzeyleri

Fibrinogen, D-Dimer, Protein C, Protein S and Antithrombin III Levels in Patients With Sepsis and Septic Shock

Hasan BODUR*, Mehmet ŞENCAN**, İlyas DÖKMETAŞ***, Nazif ELALDI****

ÖZET

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın sistemik bir yanıtı olarak gelişen ve birçok organ yetmezliği ve ölüme neden olabilen kompleks bir sendromdur. Sepsis ve septik şokta koagülasyon sisteminde bozulma olduğu bilinmektedir. Son yıllarda sepsis patogenezinde ve tedavisinde koagülasyon sistemi önem kazanmıştır.

Bu çalışmada; sepsis ve septik şoklu olgularda, tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen, D-dimer, protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (AT III) düzeylerinin belirlenmesi ve prognoz ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya sepsis tanısı alan 19 hasta ve septik şok tanısı konulan 11 hasta alındı. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer 10 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi fibrinojen, PC, PS ve AT III düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunurken, D-dimer düzeyi daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası hasta grubunun fibrinojen, PC, PS ve AT III düzeylerinin arttığı ve D-dimer düzeyinin azaldığı bulundu. Yaşayan ve ölen hastaların tedavi öncesi fibrinojen, D-dimer, PS, PC ve AT III düzeylerini karşılaştırdığımızda; ölen hastaların PC düzeyinin daha düşük ve D-dimer düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak, sepsiste fibrinojen, PC, PS ve AT III düzeylerinin azaldığı, D-dimer düzeyinin yükseldiği aynı zamanda PC ve D-dimer düzeylerinin prognostik anlamı olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Sepsis, fibrinojen, protein C, protein S, D-dimer, antitrombin III

SUMMARY

Sepsis is a complex syndrome caused by a systemic response of host against infection and can lead to multiple organ failure and death. It is known that there is an imbalance in coagulation system in patients with sepsis and septic shock. Recently, coagulation system is important in the pathophysiology and treatment of sepsis.

In this study, we aimed to determine fibrinogen, D-dimer, protein C, protein S and antithrombin III levels in the patients with sepsis and septic shock at the beginning and at the end of the treatment and their relationship with prognosis. Nineteen patients with sepsis and 11 patients with septic shock were enrolled to the study. We used control group which includes 10 healthy individuals similar to patients group.

While fibrinogen, protein C, protein S and antithrombin III levels of patients were lower when compared with controls, D-dimer levels were higher. At the end of the treatment fibrinogen, protein C, protein S and antithrombin III levels of patients increased and D-dimer levels decreased. When we compare fibrinogen, D-dimer, protein C, protein S and antithrombin III levels of survivors and nonsurvivors at the beginning of the treatment, protein C levels were lower and D-dimer levels were higher in nonsurvivors.

As a result, it is determined that fibrinogen, protein C, protein S and antithrombin III levels decreased and D-dimer levels increased in sepsis and protein C and D-dimer levels show prognostic value.

Key words: Sepsis, fibrinogen, protein C, protein S, D-dimer, antithrombin III

C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 28 (1): 27 – 32, 2006

* Uzm. Dr. Giresun Prof. Dr. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi, Giresun
** Doç. Dr. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Sivas
*** Prof. Dr. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas
**** Doç. Dr. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın sistemik bir yanıtı olarak gelişen ve birçok organ yetmezliği ve ölüme neden olabilen kompleks bir sendromdur (1,2). Özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi anlaşılmiş olmasına, antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere, diagnostik yöntem ve teknolojiye gelişmelere rağmen özellikle şok ve multiorgan sistem yetersizliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir tablodur. Değişik araştırmacılar tarafından sepsisli hastalarda yaklaşık %40 oranında şok geliştiği ve septik şokta mortalite oranının %40-90 arasında olduğu, şok gelişmeyen sepsisli vakalarda ise mortalitenin %13 olduğu bildirilmektedir (3,4). Sepsis, batı dünyasında yoğun bakım ünitelerindeki non-kardiyak ölüm sebeplerinin başında gelir (5-7).

Sepsis ve septik şokta koagülasyon sisteminde bozulma olduğu bilinmektedir. Septik hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) gelişmesi yüksek mortalite ve kötü prognozla ilişkilidir (8). Hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sepsis ve septik şokta fibrinojen, protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (AT III) seviyelerinin düştüğü D-dimer seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (8-10). Son yıllarda sepsis ve septik şokta mortaliteyi azaltmak için koagülopati ile mücadelede hemostatik süreçlere yönelik tedavi uygulamaları önem kazanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda sepsis ve septik şokun klasik tedavi yöntemleri ile birlikte ATIII ve PC ekstrelerinin kullanılmasının mortalite oranlarını anlamlı olarak azalttığı ve yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (11-13).

Bu çalışmada sepsis ve septik şoklu olgularda, tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen, D-dimer, ATIII, PC ve PS düzeylerinin belirlenmesi ve bu parametrelerin prognoz ile ilişkisinin araştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu seçimi:

Bu çalışma Şubat 2004 ile Haziran 2004 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yapıldı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvurarak sepsis ve septik şok tanısı alan tüm hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülere, çalışma öncesinde bilgi verilerek, katılımları için onay alındı. Enfeksiyon sonucunda aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması ile sepsis tanısı konuldu:

- Ateş >38 °C veya <36 °C
- Kalp tepe atımı (KTA) > 90 /dk

- Solunum sayısı >20 /dk. veya PaCO₂ <32 mmHg
- Lökosit sayısı >12000 hücre/mm³ veya <4000 hücre/mm³ veya >10 immatür (bant) formu.

Sepsis ile birlikte akut dolaşım yetmezliğine neden olan ve başka bir nedenle açıklanamayan arteriyel hipotansiyonu bulunan hastalara septik şok tanısı konuldu (14).

Çalışmaya yukarıdaki kriterlere uyan sepsis tanısı alan 19 hasta ve septik şok tanısı konulan 11 hasta alındı. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer 10 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Çalışmaya alınan olgular, anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Hastalardan karaciğer, böbrek fonksiyon, arteriyel kan gazı, hemogram ve periferik yayma testleri çalışıldı. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalardan olası enfeksiyon yerine yönelik kültürler ve kan kültürleri alındı. Bütün hastalara olası enfeksiyon kaynağına ve olası etkene yönelik etkili ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Kültür ve antibiyogram sonucuna göre gerektiğinde kullanılan antibiyotik değiştirildi. Hipotansif olan hastalara uygun sıvı ve inotropik ajanlarla tedavi verildi. Tedavi öncesinde tüm hastalardan, tedavi sonrasında yaşayan hastalardan ve kontrol grubundan fibrinojen, D-dimer, serbest PS, PC ve AT III çalışılmak üzere sitratlı tüplere kan örnekleri alındı. Plazması ayrılan kan örneklerinden aynı gün çalışma yapıldı.

Çalışmanın laboratuvar örneklerinin ölçümleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Hematoloji laboratuvarında STA Compact koagülasyon analizöründe (Diagnostica Stago Inc., Asnieres, France) Diagnostica Stago test kitleri kullanılarak yapıldı. Fibrinojen (Fibri-prest) Clauss kloting metodu ile, D-dimer (STA-Liatest D-DI) ve serbest Protein S (STA-Liatest free Protein S) immüno-turbidimetrik yöntemle ölçüldü. Protein C (STA-Stachrom Protein C) ve antitrombin III (STA-Stachrom AT III) ise kromojenik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel yöntem

Çalışmamızın verileri SPSS (SPSS Ver. 11.00) paket programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, Wilcoxon X testi, Khi-kare testi, Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Verilerimiz ortalama \pm standart hata şeklinde belirtildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubundaki sepsis tanısı alan 19 hastanın yaş ortalaması 59.52 ± 20.45 yıl (35-75), septik şok tanısı alan 11 hastanın yaş ortalaması

66.63±31,32 yıl (48-84), kontrol grubundaki 10 bireyin yaş ortalaması 62.50±2.86 yıl (49-74) idi ve yaş yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sepsis tanısı alan 19 hastanın 8'i (%42.1) erkek, 10'u (%57.9) kadın; septik şok tanısı alan 11 hastanın 7'si (%63.6) erkek, 4'ü (%36.4) kadın; kontrol grubundaki bireylerin ise 5'i (%50) erkek, 5'i

(%50) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi fibrinojen, protein C, protein S ve AT III düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunurken ($p<0.05$), D-dimer düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.05$), (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri

	Fibrinojen (mg/dl)	D-dimer (µg/ml)	Protein C (%)	Protein S (%)	AT III (%)
Kontrol grubu (n=10)	356.40±9.45	0.31±0.03	111.80±7.84	92.60±6.24	96.60±10.29
Hasta grubu (n=30)	284.53±11.28 a	6.46±1.82 a	54.76±4.48 a	64.63±3.17 a	68.80±3.66 a
Sepsis grubu (n=19)	300.94±12.30 a	5.33±2.20 a	61.94±5.40 a	69.84±4.09 a	72.26±5.30 a
Septik şok grubu (n=11)	256.18±20.23 a	8.43±3.24 a	42.36±6.61 ab	55.63±3.82 ab	62.81±3.63 a
Yaşayan tüm hastalar (n=21)	277.71±12.98 a	5.69±2.07 a	61.71±5.33 a	67.09±4.00 a	72.61±4.62 a
Ölen hastalar (n=9)	300.44±22.57 a	8.26±3.79 ac	38.55±5.42 ac	58.88±4.73 a	59.88±4.85 a
Yaşayan sepsisli hastalar (n=15)	300.80±10.45 a	5.51±2.81 a	67.33±5.89 a	73.33±4.23 a	75.80±6.01a
Ölen sepsisli hastalar (n=4)	301.50±49.01 a	4.65±0.26 a	41.75±7.21 ad	56.75±9.62 a	59.00±9.76 a
Yaşayan septik şoklu hastalar (n=6)	220.00±25.75 a	6.16±2.19 a	47.66±10.13 a	51.50±5.51 a	64.66±5.35 a
Ölen septik şoklu hastalar (n=5)	299.60±19.81 ae	11.16±6.86 a	36.00±8.43 a	60.60±4.83 a	60.60±5.24 a
Yaşayan tüm hastaların tedavi sonrası (n=21)	341.52±18.91 f	1.47±0.22 af	104.19±7.02 f	77.23±6.09 f	89.66±5.47 f
Yaşayan sepsisli hastaların tedavi sonrası (n=15)	348.60±18.86 g	1.22±0.25 g	114.13±7.76 g	82.26±6.94 g	91.46±5.70 g
Yaşayan septik şoklu hastaların tedavi sonrası (n=6)	323.83±49.28	2.09±0.34	79.33±9.78 h	64.66±11.80 h	85.16±13.62

a $p<0.05$ Kontrol grubuna göre

b $p<0.05$ Sepsis grubuna göre

c $p<0.05$ Yaşayan tüm hastalara göre

d $p<0.05$ Yaşayan sepsisli hastalara göre

e $p<0.05$ Yaşayan septik şoklu hastalara göre

f $p<0.05$ Yaşayan tüm hastaların tedavi öncesine göre

g $p<0.05$ Yaşayan sepsisli hastaların tedavi öncesine göre

h $p<0.05$ Yaşayan septik şoklu hastaların tedavi öncesine göre

Tüm hasta grubunda yaşayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen, D-dimer, PC, PS ve AT III seviyeleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası fibrinojen, PC, PS ve AT- III değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulundu ($p<0.05$). D-dimer seviyesinin ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulundu ($p<0.05$), (Tablo 1).

Tüm hasta grubunda yaşayan ve ölen hastaların tedavi öncesi fibrinojen, D-dimer, PC, PS ve AT III değerleri karşılaştırıldığında fibrinojen, PS ve AT III yönünden yaşayanlarla ölenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ölen hastaların D-dimer seviyeleri yaşayan hasta grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Tüm hasta grubunda yaşayan ve ölen hastaların PC seviyeleri karşılaştırıldığında, yaşayan hasta grubunun PC

düzeylerinin ölen hasta grubundan anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulundu ($p<0.05$), (Tablo 1).

TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın sistemik bir yanıtı olarak gelişen ve birçok organ yetmezliği ve ölüme neden olabilen kompleks bir sendromdur (1,2). Uzun yıllardır sepsis ve septik şokta hemostatik bozuklukların ortaya çıktığı bilinmektedir. Son yıllarda sepsis patogenezinde ve tedavisinde koagülasyon sistemi önem kazanmıştır. Sepsis ve septik şokta erken dönemlerde sitokin aracılı endotel hasarı ve doku faktörü aktivasyonu sonucu prokoagülan aktivite artmakta, buna karşın prokoagülasyon inhibitörlerinin düzeyleri ve aktiviteleri azalmaktadır. Bunun neticesinde mikrovasküler tromboz, doku iskemisi, organ

hiperfüzyonu gelişmekte ve multiorgan yetmezliği sonrası ölümlerle sonuçlanabilmektedir (15). Gram pozitif kaynaklı sepsiste; lökositler parçalanarak elastaz ve tromboplastin açığa çıkar. Elastaz AT III'le bağlanır, tromboplastin ise, faktör VII'yi aktive ederek ekstresek pıhtılaşma yolunu başlatır. Gram negatif kaynaklı sepsiste ise, bakteri endotoksini damar endotelini tutarak faktör XII'nin aktifleşmesine ve doku faktörü yapımına neden olur ve intrinsek sistemi aktive eder (16). Ayrıca endotoksin ile endotel hasarı sonucu oluşan enflamatuvar hasar, kanın kollajen lifler ile temasına ve trombosit agregasyonu sonrası faktör XII'nin aktivasyonuna neden olmaktadır (8,17).

Hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sepsis ve septik şokta fibrinojen, PC, PS ve AT III seviyelerinin düştüğü D-dimer seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (8-10). Çalışmamızda tüm hasta grubunun fibrinojen, PC, PS ve AT III değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulundu. D-dimer seviyesinin ise belirgin şekilde artmış olduğu tespit edildi. Septik hastalarda endotoksine yanıt olarak salınan tümör nekroz faktör (TNF) ve sitokinler ile endotel hücrelerinden trombomodulin transkripsiyonunun inhibe olduğu ve bu şekilde aktif PC seviyesinin azaldığı ileri sürülmektedir (18). Sepsisli hastalarda nötrofil aktivasyonu ile nötrofil yüzeyine C4Bbp-PS kompleksi veya PS bağlanması kolaylaşmakta, serbest PS düzeyleri azalmaktadır (9). Sepsiste AT III seviyesinin azalması hiperkoagülopatiyeye bağlı karaciğerdeki üretimi aşan aşırı tüketimin sonucu olabilir. Aktive nötrofillerden salınan elastaz ile AT III inaktivasyonu da AT III seviyesini düşürebilmektedir. Ayrıca akut karaciğer yetmezliği nedeniyle sentez azalması da AT III seviyesinin azalmasının bir başka nedeni olabilir (9). Enfeksiyonlar YDP'ya yol açan en sık klinik tablodur. Yaygın damar içi pıhtılaşma gram negatif sepsislerin %30-50'sinde görülür. Gram pozitif bakterilere bağlı sepsiste de yaklaşık olarak aynı oranda YDP tablosu oluşur (16,19). Hem sepsise hem de sepsisin bir komplikasyonu olan YDP sonucu gelişen koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki kontrolsüz aktivasyon sonucu plazma D-dimer seviyesinde artış, fibrinojen seviyesinde azalma gözlenebilmektedir. Özellikle D-dimer seviyesinin tayini trombosit sayısını azaltan diğer nedenlerden ayırım için faydalıdır. Fibrinojen aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu için belirgin koagülasyon aktivasyonuna rağmen normal sınırlar içinde bulunabilir. Yine de ağır YDP tablosunda hipofibrinojenemi saptanması tanı için faydalıdır (20).

Değişik araştırmacılar tarafından sepsisli hastalarda yaklaşık %40 oranında şok geliştiği bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda bu oranı %36.6 olarak bulduk. Hasta grubunu sepsis ve septik şok olarak iki gruba ayırarak incelediğimizde; iki grup arasında fibrinojen ve AT III seviyeleri bakımından fark saptayamadık. Septik şok grubunda PC ve PS düzeyini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulduk. D-dimer seviyesi ise şok grubunda sepsis grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hem sepsis hem de septik şok grubundaki hastaları kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırdığımızda; her iki grubun da fibrinojen, PC, PS ve AT III seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha düşük, D-dimer seviyesi daha yüksek bulundu. Kinasevit ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastalığın ağırlığıyla PC, PS, AT III ve D-dimerin seviyelerinin korele olduğunu bulmuşlardır (21). Hesselvik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada septik şoklu hastaların hastaneye kabulünden sonraki günde PC ve AT III düzeylerinin şok gelişmeyen enfeksiyonlu hastalara göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (22).

Tüm hasta grubunda tedavi sonrası yaşayan hastaların, tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki fibrinojen, PC, PS, AT III ve D-dimer düzeylerini karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası fibrinojen, PC, PS ve AT III düzeylerinin arttığını ve D-dimer düzeyinin azaldığını tespit ettik.

Hasta grubu sepsis ve septik şok olarak ikiye ayrıldığında sepsisli hasta grubunda tedavi sonrası fibrinojen, PC, PS ve AT III düzeylerinin arttığını ve D-dimer düzeyinin azaldığını bulduk. Septik şok grubunda ise fibrinojen, AT III ve D-dimer düzeylerinde değişiklik yokken PC ve PS seviyelerinin arttığını bulduk. Bunun nedeni bu biyomarkırların ağır hastalıkta daha fazla azalmalarıyla birlikte PC ve PS'in kısa yarı ömründen dolayı daha hızlı düzelmesi olabilir (9,21).

Fourrier ve arkadaşları septik şoklu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada AT III ve PC seviyesinin ölen hastalarda daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir; fakat PS düzeyinde belirgin bir değişiklik saptayamamışlardır (9). Yan ve arkadaşları ise akut ağır sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada düşük fibrinojen ve artmış D-dimer seviyesinin yüksek mortaliteye neden olduğunu göstermiştir (10). Lim ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada 28 günlük mortalite oranı ile AT III, PC ve PS seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (23). Lorente ve arkadaşları ise septik şoklu hastalarda yaptıkları çalışmada ölen ve yaşayan hastalarda hastaneye kabulde fibrinojen, PC, PS ve AT III seviyelerinde fark

bulamazken, 7 günlük takipte ölen hastaların AT III ve PC seviyesinin daha düşük olduğunu gözlemlemiştirlerdir (24). Çalışmamızda tüm hasta grubunda yaşayan ve ölen hastaları karşılaştırdığımızda fibrinojen, PS ve AT III açısından yaşayanlarla ölenler arasında fark saptayamazken ölen hastaların D-dimer seviyesinin daha yüksek ve PC seviyesinin daha düşük olduğunu bulduk. Sepsisli hastaları kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise ölen hastaların PC seviyesini daha düşük bulurken fibrinojen, D-dimer, PS ve AT III değerleri açısından fark tespit edemedik. Biz parametreleri hastanın hastaneye kabulünde çalıştık, AT III'ün yarı ömrü uzun olduğu için değişiklik saptayamamış olabileceğimizi düşündük. Değişik araştırmacılar tarafından AT III'ün yarı ömrünün 2.6-2.8 gün arasında değiştiği bildirilmektedir (25).

Septik şoklu hastalardaki yaşayan ve ölen hastaları karşılaştırdığımızda parametreler arasında fark bulamadık. Septik şoklu hastalarda fark bulamamızın sebebinin septik şoklu hasta sayımızın azlığından ve parametreleri hastanın hastaneye kabulünde çalışmamızdan kaynaklanabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda sepsiste D-dimer ve PC'nin prognozu belirlemede faydalı olduğunu bulduk.

Tedavi sonrası hasta grubundaki yaşayan hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda yaşayan hastaların fibrinojen, PC, PS ve AT III değerleri ile kontrol grubu arasında fark kalmadığını bulduk. D-dimer seviyesinin ise belirgin şekilde azalmasına rağmen yine de kontrol grubundan daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuç Kinasevitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki sonuçla benzerdi (21). Bu bulgu parametrelerdeki değişikliğin sepsise bağlı geliştiğini göstermektedir.

Değişik araştırmacılar tarafından sepsisli hastalarda yaklaşık %40 oranında şok geliştiği ve septik şokta mortalite oranının %40-90 arasında olduğu, şok gelişmeyen sepsisli vakalarda ise mortalitenin %13 olduğu bildirilmektedir (3,4). Bizim çalışmamızda septik şok oranını %36.6 olarak bulduk. Sepsisli hasta grubunda mortalite oranını %21.0 olarak bulduk. Septik şok grubunda ise mortalite oranını %45.4 olarak bulduk.

Warren ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sepsiste enfeksiyon kaynağı olarak %35 solunum sistemi, %28 intraabdominal, %8 üriner sistemin bulunduğunu bildirmişler ve hastaların %31'inde enfeksiyon bölgesini tespit edememişlerdir (12). Bizim çalışmamızda hastalardaki enfeksiyon bölgesi %43.3 solunum sistemi, %30 üriner sistem, %16.7 intraabdominaldi ve hastaların %10'unda enfeksiyon yerini tespit edemedik.

Sonuç olarak; sepsisli hastalarda fibrinojen, PC, PS ve AT III düzeylerinin azaldığını, D-dimer düzeyinin arttığını bulduk. D-dimer ve PC'nin sepsisli hastalarda prognostik bir belirleyici olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Dettenmeier P, Swindell B, Stroud M, Arkins N, Howard A. Role of activated protein C in the pathophysiology of severe sepsis. *Am J Crit Care* 2003; 12(6):518-524.
2. Saez-Llorenz X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.
3. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-469.
4. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotmann GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389-393.
5. Manship L, McMillin RD, Brown JJ. The influence of sepsis and multisystem and organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 1984; 50:94-101.
6. Niederman MS, Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia. A common clinical sequence. *Clin Chest Med* 1990; 11:633-656.
7. Bernard G. Sepsis trials. Intersection of investigation, regulation, funding, and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 4-10.
8. Bone RC. Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1381-1389.
9. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. 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.
10. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915-922.
11. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:657-670.
12. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized

- controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869-1878.
13. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.
 14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256.
 15. Nimah M, Brill R. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. Crit Care 2003; 19: 441-458.
 16. Thijs LG, de Boer JP, de Groot MC, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. Intensive Care Med 1993;19: Suppl 1:S8-15
 17. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. JAMA 1993; 270: 975-979.
 18. Sheth SB, Carvalho AC. Protein S and C alterations in acutely ill patients. Am J Hematol 1991; 36: 14-19.
 19. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Intern Med 1994; 154:26-34.
 20. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341: 586-592.
 21. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, Um SL, Utterback B, Laterre PF, Dhainaut JF; PROWESS Sepsis Study Group. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. Crit Care 2004; 8:R82-90.
 22. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. Thromb Haemost. 1991; 65:126-129.
 23. Lim YP, Bendelja K, Opal SM, Siryaporn E, Hixson DC, Palardy JE. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. J Infect Dis 2003; 188: 919-926.
 24. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 1993; 103:1536-1542.
 25. Zhou A, Huntington JA, Carrell RW. Formation of the antithrombin heterodimer in vivo and the onset of thrombosis. Blood 1999; 94: 3388-3396.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Mehmet ŞENCAN
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Sivas
Tel: 0346 2191300/2132
E-posta: msencan@cumhuriyet.edu.tr