



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY

ÇOCUKLUK ÇAĞI SEPSİSİNDE KOAGÜLASYON
BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
TROMBOELASTOMETRİ VE SERBEST TROMBİN
DÜZEYİ ÖLÇÜMÜNÜN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Okan TUĞRAL

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Deniz YILMAZ KARAPINAR

İZMİR 2011

ÖNSÖZ

Başta Doç. Dr. Deniz YILMAZ KARAPINAR olmak üzere Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'na ve tüm öğretim üyelerine-hocalarıma eğitimimdeki katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu projede, örneklerin toplanması ve testlerin yapılmasında emeği geçen yoğun bakım ünitesinde çalışan tüm hemşirelere ve hematoloji BD laborantlarına da ayrıca teşekkür ederim.

Yoğun tempoda çalıştığım bu dönemde benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen biricik Defne'min annesi çok sevgili eşime, bugüne kadar olan eğitimimde bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, ablama ve abime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Okan TUĞRAL

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
ŞEKİL ve TABLOLAR	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hemostaz Fiziyojisi	3
2.1.1.Primer Hemostatik Mekanizma	4
2.1.2.Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonuyl a Fibrin Oluşumu	5
2.1.3.Fibrinolizis	7
2.1.4. Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri	8
2.2. Sepsis	9
2.2.1.Sepsis Tanımı	9
2.2.2.Sepsis Patogenezi.....	11
2.2.3.Sepsiste Endotelyal Hücre Disfonksiyonu ve Koagülopati ...	13
2.2.4.Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular	15
2.3. Global Hemostazın İzlemi	16
2.3.1. Tromboelastografi (TEG).....	16
2.3.2.Trombin Oluşum Testi (TGA)	19
3.HASTALAR VE YÖNTEM	21
Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler	26
4.BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	49
ÖZET	56
ÖZET (İNGİLİZCE)	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	65

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
APTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
aPCC	: Aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi
AT	: Antitrombin
α_2 AP	: Alfa-2 antiplazmin
ETP	: Endojen trombin potansiyeli
FiO2	: İnspire edilen oksijen oranı
FII	: Faktör II
FV	: Faktör V
FVII	: Faktör VII
FVIII	: Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
FX	: Faktör X
FXI	: Faktör XI
FXIII	: Faktör XIII
MA	: Maksimum amplitüd
INR	: Uluslararası normalize edilmiş oran
PAI -1 ve PAI -2	: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2
PaCO2	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PCC	: Protrombin kompleks konsantresi
PELOD	: Pediatrik lojistik organ disfonksiyon skoru
PZ	: Protrombin zamanı
TAFI	: Trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü
TAT	: Trombin – antitrombin kompleksi
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü yolağı inhibitörü
T – PA	: Doku plazminojen aktivatörü
U –PA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
vWF	: von Willebrand faktör

- TEG** : Tromboelastografi
- R** : Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod
- K** : Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre, ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir
- Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı, alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır
- MA** : Maksimum amplitüd, trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir.
- TGA** : Trombin oluşum testi
- Lag time** : Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika)
- ETP** : Endojen trombin miktarı, ölçülen toplam trombin (nM - dakika)
- Pik Trombin düzeyi** : Ölçülen en üst trombin miktarı (nM)
- Pik trombin zamanı** : Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika)
- Eğrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı** : (dakika)

ŞEKİL ve TABLOLAR

Şekil 1.	Primer hemostaz mekanizması	5
Şekil 2.	Hücre temelli koagülasyon modeli	6
Şekil 3.	Fibrinolitik Yolak	7
Şekil 4.	Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri	8
Tablo 1.	SIRS kriterleri	10
Tablo 2.	Konak savunma mekanizmaları.....	12
Tablo 3.	Sepsiste endojen mediyatörler	12
Şekil 5.	TEG'in ana bileşenleri ve çalışma prensibi	18
Şekil 6.	TEG'in şematik eğrisi.....	18
Şekil 7.	TEG eğrisi örnekleri.....	19
Şekil 8.	Trombin oluşum eğrisi ve parametreleri.....	20
Tablo 4.	PELOD skora sistemi.....	23
Tablo 5.	Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri-1	28
Tablo 6.	Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri-2	29
Tablo 7.	Hastaların rutin koagülasyon testleri, hemogram Parametreleri, AST, GGT, kreatinin, laktik asit ve CRP değerleri.....	30
Tablo 8.	Trombositopenisi olan hastalarla trombositopenisi olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	31
Tablo 9.	Lökopenisi olan hastalarla lökopenisi olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	33
Tablo 10.	28 günlük sürede kaybedilen hastalar ile sağ kalan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	35
Tablo 11.	Hafif ve ağır sepsisli hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	37
Tablo 12.	PELOD skoru ≤ 10 olan hastalarla daha yüksek PELOD skoruna sahip hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	39
Tablo 13.	Çoklu organ yetmezliği (>2) olan hastaların diğer hastalarla klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	41
Tablo 14.	TEG parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve PELOD skoru ile ilişkisi	43
Tablo 15.	TGA parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve PELOD skoru ile ilişkisi	44
Tablo 16.	TEG parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve tutulan organ sayısı ile ilişkisi	45
Tablo 17.	TGA parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve tutulan organ sayısı ile ilişkisi	46

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsisli hastalarda organ yetmezliği mortaliteye doğrudan etkili olmaktadır. Organ yetmezliğine katkıda bulunduğu en iyi bilinen mekanizmalardan biri mikrovasküler trombozdur. Kritik hastada doku faktör aracılı trombin oluşumu, bozulmuş antikoagölan ve fibrinolitik mekanizmalar protrombotik durumun oluşmasında etkilidir. Trombosit ve koagölasyon faktörlerinin sürekli olarak tüketilmesi yaygın damar içi pıhtılaşmaya yol açabilir ve kanama eğilimi yaratabilir. Ağır bir inflamasyonun varlığında koagölasyonu düzenleyici sistemler özellikle endotelial disfonksiyon nedeniyle etkin olamayabilir, bozulabilir. Daha önceki çalışmalarda antikoagölan tedavilerin etkinliği çelişkili sonuçlar vermiştir. Klinik izlemde rutin olarak yapılan koagölasyon testleri sepsise bağlı koagölasyon bozukluklarını çok iyi gösteremez ve özellikle hiperkoagölasyonun bu testlerle saptanması çok düşük olasılıktır.

Bu hastalarda doku faktörü, protrombin fragmant 1 ve 2, trombin-antitrombin kompleks ve trombomodulin düzeylerinin çalışılması protrombotik durumun varlığını göstermede daha aydınlatıcı testler olmakla birlikte rutin uygulamaya girmiş değildir.

Trombin oluşumu fibrin gelişmesinden önce ortaya çıkan temel üründür ve hemostazın değerlendirilmesinde en faydalı bilgiyi sağlar. Ancak hızlıca parçalanması ve antitrombinle girdiği reaksiyonlarla kanda ölçülemez duruma gelmesi nedenleriyle düzeyinin belirlenmesi güçtür ve yinelenen ölçümlerin birbirinden farklı sonuçlar verme olasılığı oldukça yüksektir. ELISA ile yapılan trombin-antitrombin kompleks ölçümünün sağladığı dolaylı bilgidен farklı olarak trombinin serbest formunun plazmada ölçümünü sağlayan farklı yöntemler de kullanıma girmiştir. Trombin generasyon testi (TGA) plazmada trombin oluştuğunda açığa çıkan bir peptidin floresan yöntemle işaretleilmesi esasına dayanır. Test hızlı sonuç verir, serbest trombin miktarını belirler, otomatik cihaz aracılığıyla yapılır, kişisel farklılıkların belirlenmesini sağlar.

Tromboelastografi (TEG) ise pıhtı oluşumunun viskoelastik özelliklerini değerlendirebilir, koagülasyon olayının tüm fazları süresince plazma faktörleri ve trombositlerin etkisini ölçebilir, böylece koagülasyonun başlaması, pıhtı oluşumu ve kan pıhtısının son halini alması dönemlerinin hepsi hakkında bilgi verebilir, böylece rutin testlere üstünlük gösterebilir.

Biz bu çalışmamızda ortaya çıkmasında mikrovasküler trombozun önemli rol aldığı düşünülen çoklu organ yetmezliği gelişmiş ve gelişmemiş sepsisli çocuk hastalarda koagülasyon sistem anormalliklerinin değerlendirilmesinde rutin hemostaz tetkiklerine (Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen gibi) ek olarak TEG ve TGA testlerini uygulamayı planladık. Klinik bulgularla sepsis tanısı alan organ yetmezliği geliştirenlerle organ yetmezliği geliştirmeyenlerin test sonuçları arasında farklılıklar bulunup bulunmadığını değerlendirmek; sonuç olarak bu testler aracılığıyla organ yetmezliği geliştirecek hastaların daha erken dönemde saptanıp saptanamayacağını belirlemek amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hemostaz Fizyolojisi

Hemostaz; trombositler ve pıhtılaşma faktörleri aracılığıyla oluşan koagülasyon ile pıhtı yıkımı-fibrinolizis arasındaki dengedir. Damar endotelinin hasarlanmasını takiben ortaya çıkan vazokonstriksiyon (vasküler faz); trombositlerin damar endoteline adezyonu ve ardından agregasyonu (trombosit fazı-primer hemostatik mekanizma) ve son olarak pıhtılaşma faktörlerinin olaya katılımı ile (koagülasyon fazı) fibrin trombus oluşur.

Endotel hücreleri; hemostazın değişik basamaklarında etkili olan prostaglandin I₂, nitrik oksit, kollajen, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF), adenzin difosfat (ADP), doku plazminojen aktivatörü, heparin, trombomodulin, doku plazminojen aktivatör inhibitörü gibi maddeler salgırlarlar.

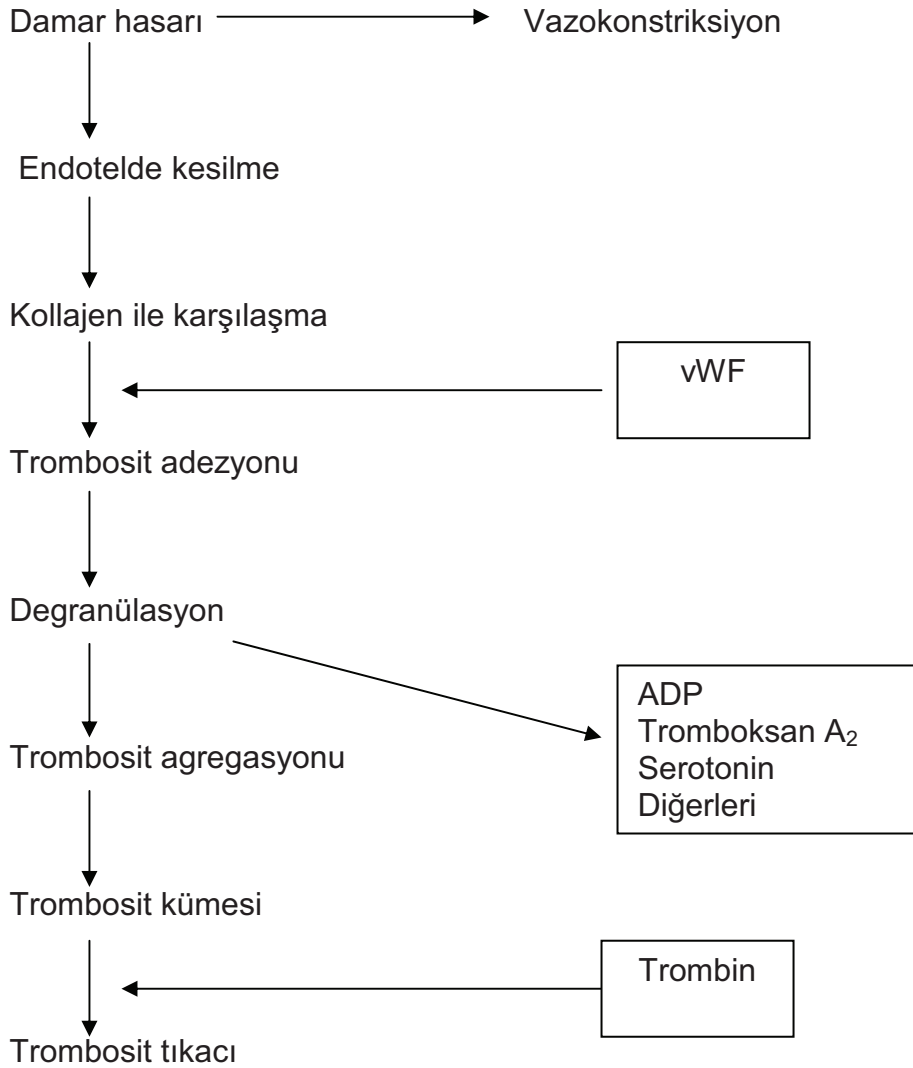
Koagülasyon, vasküler hasarla tetiklenir. Doku hasarı ile bir reaksiyon dizisi başlar. Vasküler hasarın olduğu bölgeye trombositler yapışır. Bunu takiben aktive olan trombositlerden ADP, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, vWF, faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, fibronektin, alfa-1 antitripsin, beta-tromboglobulin, trombosit faktör 4 salgılanır. Trombositlerden salgılanan serotonin damar vazokonstriksiyonuna yardımcı olur. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu, koagülasyon faktörlerinin toplanmasını sağlayan bir yüzey oluşturur. Hemostatik tıkaç trombositlerin agregasyonu ile giderek büyür (1).

Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin hepsi (faktör IV hariç) karaciğerde sentezlenir. Faktör VIII aynı zamanda endotel hücrelerinden de sentezlenir. Faktör II, VII, IX ve X translasyon sonrası gamma-karboksilasyon için K vitaminine ihtiyaç gösterirler. Bu nedenle K vitaminine bağımlı faktörler olarak bilinirler. Plazma koagülasyon faktörleri birbirlerine bağımlı bir şekilde çalışarak protrombinin (Faktör II) trombine (Faktör IIa) dönüşümünü sağlar. Daha sonra oluşan trombin (Faktör IIa), fibrinojeni parçalar ve fibrin

monomerleri açığa çıkar. Fibrin monomerleri polimerize olur ve fibrin ağı meydana gelir. Hemostatik tıkaçın içine giren trombin inaktive olur. Trombin, trombosit agregasyonunun ilerlemesine ve pozitif geri bildirim ile daha da fazla trombin oluşumuna katkıda bulunur ve koagülasyon sisteminde en önemli düzenleyici rolünü üstlenir. Trombin, fibrin ağındaki çapraz bağları kuran ve dolayısıyla pıhtıyı stabilize eden Faktör XIII'ü aktive eder. Trombin ve trombin-trombomodulin kompleksi, fibrinolizisi inhibe eden bir prokarboksipeptidaz olan trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörünü (TAFI) aktive eder. Hemostazın komponentleri olan kan damarları, trombositler ve plazma koagülasyon faktörlerinin fonksiyonları birbirinden bağımsız değildir. Bu komponentler birbirlerini tamamlayıcı şekilde etkileşim halinde çalışırlar (1).

2.1.1. Primer Hemostatik Mekanizma (Trombosit Fazı)

Bu mekanizmada, trombosit agregasyonu ile geçici hemostatik tıkaç oluşur (Şekil 1). Endotel hasarı, subendotelial matriksten von Willebrand faktör (vWF) ve kollajenin açığa çıkmasına neden olur. Plazma vWF'ü kollajene bağlanır. Bu yapı trombositlerin adezyonunu destekler. vWF trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib reseptörü ile etkileşime girer. Trombosit, glikoprotein VI ve $\alpha_2\beta_1$ reseptörleri ile kollajene bağlanır. Trombositler kollajene yapıştıktan sonra aktive olur bunun sonucunda alfa ve yoğun granüllerin içeriği ortama salınır. vWF ve fibrinojen trombosit-trombosit etkileşimine aracılık eder. Bu da trombosit tıkaçı oluşumuna katkıda bulunur (1).

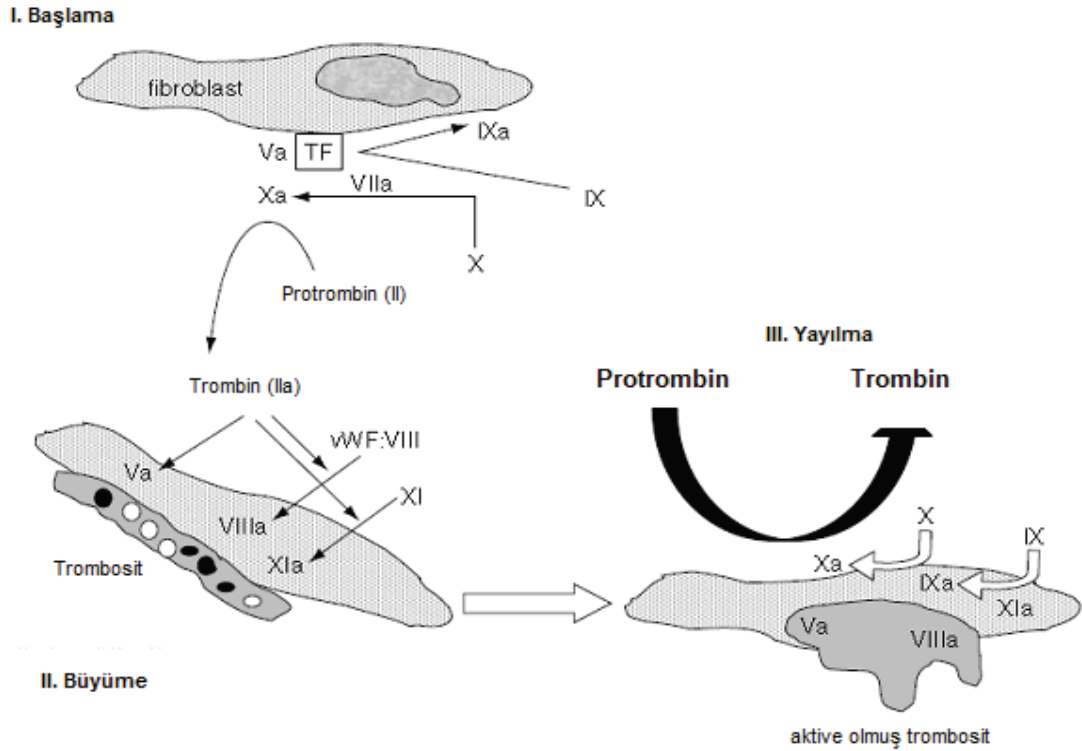


Şekil 1. Primer Hemostaz mekanizması (1)

2.1.2. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu ile Fibrin Oluşumu

Hemostazın fibrin trombüs oluşum komponentleri kesişen üç fazdan meydana gelir; başlama, amplifikasyon (büyüme), propagasyon (çoğalma) (Şekil 2). Fibrin oluşumunun ilk fazı endotelin hasarı sonrası açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlar. FVII ortaya çıkan TF'ne bağlanır ve hızla aktive olur. FVII/TF kompleksi, FX ve FIX'u aktifleştirir. FXa, FV'i aktive eder.

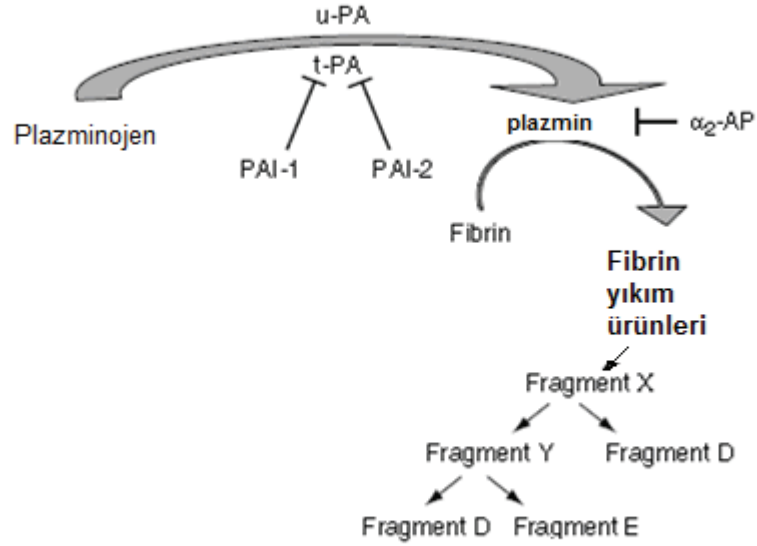
FXa/FVa kompleksi ile az miktarda trombin oluşur. Amplifikasyon (büyüme) fazında; oluşan az miktardaki trombin, trombosit adezyonunu ve aktivasyonunu artırır ayrıca FV, FVIII ve FXI'ü aktive eder. Propagasyon (yayıma) fazında, FIXa-FVIIIa kompleksi trombosit yüzeyinde toplanır ve hızlıca Faktör X'ü aktifleştirir. Benzer şekilde protrombin kompleksi olan FXa-FVa trombosit yüzeyinde toplanarak trombin oluşumunu sağlar (Şekil 2). Oluşan trombin, fibrinojenin parçalanmasını sağlar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Aynı zamanda trombin, FXIII'ü aktive eder. Fibrin monomerleri, FXIIIa etkisi altında fibrin polimerlerine dönüşür ve sağlam pıhtı meydana gelir. Sonuç olarak, trombin varlığında agregate olmuş trombositlerle oluşan gevşek trombosit pıhtısı, fibrin bağları aracılığıyla yoğun pıhtıya dönüşür. Meydana gelen bu güçlü pıhtı kan kaybına karşı hemostatik bariyer sağlar (1, 2).



Şekil 2. Hücre temelli koagülasyon modeli (1, 2)

2.1.3. Fibrinolizis

Doku hasarı koagülasyon sistemini aktive ettiği gibi fibrinolitik sistemi de aktive eder. Fibrinolitik sistem, biriken fibrinin fizyolojik olarak ortadan kaldırılmasını sağlayan bir mekanizmadır. Pıhtı erimesi, plazminin fibrin üzerine olan etkisi aracılığıyla gerçekleşir. Fibrinolitik sistemin işlevini yerine getirebilmesi için, plazminin fibrine bağlanması ve trombin tarafından aktive edilmiş plazmin inhibitörlerinden korunmuş olması gereklidir. Fibrinolitik süreç şekil 3'te gösterilmiştir (1).

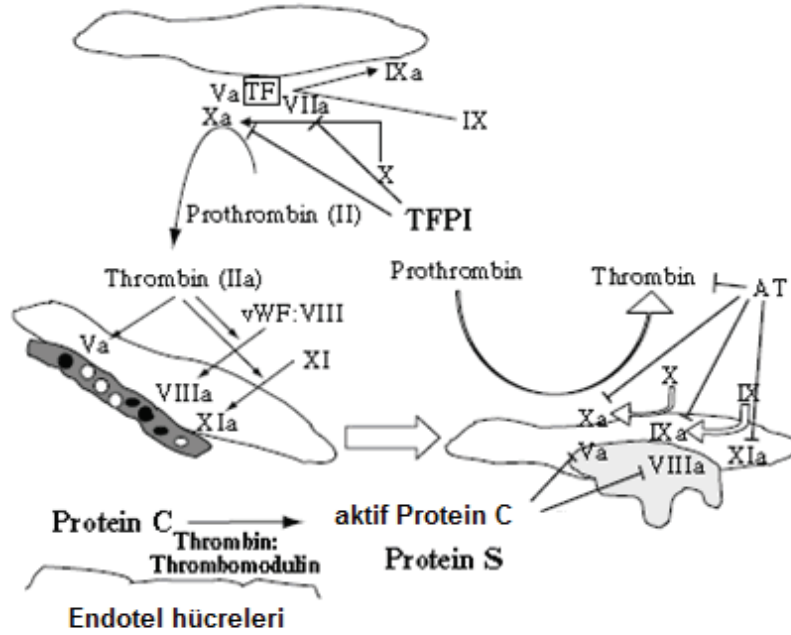


Şekil 3. Fibrinolitik yolak (1)

Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) veya ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) tarafından plazmine dönüştürülür. Plazmin, fibrin ve fibrinojeni fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Fibrinolitik sistemin major inhibitörleri olan plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI -1) ve PAI -2, t-PA'yı inhibe eder. Plazmin, α_2 antiplazmin (α_2 AP) tarafından inaktive edilir.

2.1.4. Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri

Hemostazın kontrolünde, fibrinolizisin fizyolojik işlevine ek olarak diğer inhibitörler kritik rol oynar. Koagülasyonun doğal inhibitörleri; antitrombin, α_2 antiplazmin, α_2 -makroglobulin, C1 inhibitör, α_1 -antitripsindir. Antitrombin (AT), prokoagülan olan trombin, FIXa, FXa ve FXIa'yı nötralize eder (Şekil 4). Doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI), FXa/FVIIa/doku faktörü kompleksinin inaktivasyonundan sorumludur. K vitaminine bağımlı proteinler olan protein C ve onun kofaktörü protein S, aktive edilmiş FV ve FVIII'i inhibe ederek hemostazın kontrolünde önemli rol oynar (Şekil 4). Trombin, kapiller endotel hücrelerindeki trombomoduline bağlanarak trombinin prokoagülan aktivitesini nötralize eder ve protein C aktive olur. Aktive protein C, serbest protein S ve fosfolipidlerin katkısıyla çok hızlı bir şekilde FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Böylece trombin oluşumu engellenir (1).



Şekil 4. Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri (1)

TFPI, doku faktörü yolağı inhibitörü; AT, antitrombin. \top = inhibisyon.

2.2. Sepsis

2.2.1. Sepsis tanımı

Sepsis, mikroorganizmaların ve toksinlerinin kan akımına girmesi, yaygın inflamasyon ve buna konağın karşı yanıt vermesi durumudur. Uygun tedavinin optimum hızda verilmemesi halinde sepsis çoklu organ yetersizlikleri ve ölüm ile sonlanabilir. Sepsis, homeostatik dengenin bozulmasına, endotel disfonksiyonuna, daha sonra kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını ve aynı zamanda da hücreiçi homeostazisi bozar. Organ disfonksiyonunun ve ölümün nedeni hücre hipoksisi ve apoptozis olmaktadır (3).

1992 yılında, American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarını geliştirmiştir (4,5,6,7). 2002'de San Antonio tarafından pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları belirlenmiştir. Çocuklarda organ disfonksiyonu ve sepsis tanımlamaları 2005'te yeniden geliştirilmiştir (32).

Tanımlamalar

İnfeksiyon: Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır (Bu tanımlama aynı zamanda infeksiyonun yüksek olasılıkla birlikte olduğu durumları da içerir). Tablo asemptomatik veya subklinik olarak da seyredebilir.

Bakteriyemi: Bakterilerin kanda kültürle gösterilmesidir. Endokardit ve ciddi intravasküler infeksiyonlarda sürekli bir bakteriyemi vardır. Diğer bakteriyel infeksiyonlarda geçici veya aralıklı bakteriyemi olabilmektedir. Benzer şekilde kanda diğer patojenlerin varlığı da viremi, fungemi, parazitemi olarak adlandırılır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Organizmanın inflamatuvar yanıtıdır. Özgül olmayan klinik bulgular içerir. Nedeni ne olursa olsun sistemik inflamasyonu gösteren, altta yatan sebebin hızla araştırılmasını ve

erken tanıyı zorunlu kılan belirtiler ve semptomlar topluluğu olarak algılanmalıdır. SIRS tanımında, tanımlanan dört kriterden (Tablo 1) iki veya daha fazlasının olması aranır (32).

Sepsis: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile birlikte şüpheli veya kanıtlanmış sistemik infeksiyon (bakteriyemi, fungemi, viremi gibi) veya lokalize infeksiyon (menenjit, pnömoni, pyelonefrit gibi) olması durumudur(32).

Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte kardiyovasküler organ disfonksiyonu olması (1 saat içinde >40 ml/kg'dan intravenöz izotonik sıvıya rağmen hipotansiyonun olması veya vazoaaktif ilaç kullanma gereksinimi veya nedeni açıklanamayan metabolik asidoz, arterial laktik asit değerinde yükselme, oligüri, uzamış kapiller dolum zamanı (>5 saniye), periferik bölgelerin soğuk olması); veya akut respiratuvar distres sendromunun (ARDS) olması; veya sepsis ile birlikte 2 veya daha fazla organ yetmezliği olarak tanımlanır (32).

Tablo 1.SIRS kriterleri

- 1.Vücut sıcaklığı:** >38.5° C veya <36° C (rektal, oral, mesane veya santral kateter).
- 2.Kalp atım hızı:** Taşikardi; ağrı, kronik ilaç alımı ve dışarıdan uyarı olmadığı durumlarda ortalama kalp atım hızının yaş için normalden >2 SD olması; veya kalp atım hızının 0.5-4 saatten uzun süre ısrarlı şekilde yüksek seyretmesi ve nedeninin açıklanamaması; veya 1 yaş altındaki çocuklarda 0.5 saatten uzun süren ısrarlı bradikardi (ortalama kalp atım hızının yaş için <10 persentil olması (vagal uyarı, beta-bloker kullanımı ve konjenital kalp hastalığı olmaması şartıyla).
- 3.Solunum hızı:** Yaş için normalden >2 SD olması veya nöromusküler hastalık veya genel anesteziye bağlı olmayan akut mekanik ventilasyon gereksinimi olması.
- 4.Lökosit sayısı:** Yaş için normalden yüksek veya düşük olması (kemoterapi sonrası olmamak şartıyla); veya >%10 immatür nötrofil olması.

SD:standart deviasyon

Septik şok: Sepsis ile birlikte kardiyovasküler organ disfonksiyonu olması durumudur. Septik şok 3 klasik şok tipinin (hipovolemik, kardiyojenik ve distribütif şok) kombinasyonudur. Sıcak şokta artmış kardiyak output ve azalmış sistemik vasküler direnç mevcuttur. Soğuk şokta ise azalmış kardiyak output ve artmış sistemik vasküler direnç mevcuttur. Ancak her iki durumda da organ perfüzyonları tehlikededir (32).

Refrakter septik şok: İnotropik, vasopressor, vasodilatatör ilaçların amaca yönelik kullanımı ve metabolik (glukoz, kalsiyum) ve hormonal (tiroid ve hidrokortizon) tedavilere rağmen şok bulgularının devam etmesi durumudur.

2.2.2. Sepsis Patogenezi

Sepsis esas olarak; enfeksiyona karşı vücudun verdiği (hasar ve enfeksiyona cevap sürecinde, hedef ve uç organ reseptörlerini etkileyen sitokinlerin aracılık ettiği) inflamatuvar bir yanıttır (13,14). Sepsis ve sonrasında oluşan tablolar aynı hastalığın ilerleyici basamaklarıdır (13). Olaylar zinciri enfeksiyon odağında başlar. Mikroorganizmaların burada çoğalmasıyla, mikrobiyal endotoksin ve ekzotoksinlerin oluşmasıyla ve bunların sistemik dolaşıma karışmasıyla devam eder. Mikrobiyal çoğalma, toksinlerin ve endojen mediyatörlerin oluşumu; kompleman, kinin ve pıhtılaşma sistemi gibi sistemlerin etkileşmesiyle sepsisin karmaşık klinik tablosu ortaya çıkar (15,16). Bu olaylar kısır döngüyle devam ederse hastanın klinik olarak hızla kötüleşmesine ve ölüme yol açar (15,16,17).

Sepsisin patogenezinde hem mikrobiyal hem de konak ile ilgili faktörler önemlidir.

2.2.2.a.Konağa ait faktörler: İnfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlar. Tablo 2'de konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar özetlenmiştir (14).

Tablo 2. Konak savunma mekanizmaları

Savunma mekanizması	Bozan durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma Sitotoksik ilaçlar Radyasyon
İmmunglobulinler	B lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezlik
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezlik
Fagositik hücreler	Granülositopeni
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.2.2.b. Mikroorganizmaya ait faktörler: Sepsisle ilgili klinik tabloların oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapılar ve toksinler önemli rol oynar. Mikrobiyal endotoksinler ve ekzotoksinler sepsisin patogenezinde rol oynayan birçok endojen mediyatörün salınımına neden olurlar (13,15,18). Bu mediyatörler tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Sepsiste endojen mediyatörler

Konak hücresi	Mediyatörler		
	Pro-inflamatuar	Düzenleyici	Antiinflammatuar
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8 İnterferon-gama Doku faktörü Prostanoidler, PAF Lökotrien B4 Nikrik oksit	IL-6, IL-12	sTNF- α R IL-1ra H TGF- β
Nötrofil	İntegrin, Süperoksit		İL-13
Trombosit	Serotonin Pıhtılaşma sistemi Bradikinin	PDGF	
Lenfosit	İnterferon-gama TNF- β	IL-2	IL-4, IL-10
Endotel hücresi	E-selektin, ICAM VCAM, Nitrik oksit		

VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü; ICAM: intrasellüler adezyon molekülü; TNF: tümör nekrotize edici faktör; IL: interlökin; TGF: değişici büyüme faktörü; PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü

Endotoksin, etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijendir ve mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri aktive eder (15,16). Endotoksin "Lipid A" diye bilinen bir lipid komponenti olan, lipopolisakkarid yapısıdır (15). Lipid A gram negatif bakterilerin çoğunda benzerdir ve endotoksin toksisitesinin büyük kısmından sorumludur (19). Lipid A infüzyonunun interstisyel pnömoni, erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut tübüler nekroz, koagülopati ve hipoglisemi gibi sepsiste gözlenen klinik tablolara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (15). Lipopolisakkarid, monosit ve makrofajlardan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını uyarır (16,19). Aynı şekilde trombositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler de etkilenir (16). Endotoksin, TNF- α , lökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A2 (TXA2) çok sayıda farklı etkilerle sepsisle ilgili kompleks tabloların gelişimine katkıda bulunurlar (13,16). Sonuçta bu endojen mediyatörlerin salınımı pıhtılaşma ve kompleman sistemlerinin, fibrinolizisin, lökosit ve trombositlerin aktivasyonu ve endotelial disfonksiyonuyla sonuçlanır (13,15,16,20).

Septik hastaların bir kısmında konağın defansı galip gelir ve saldırı ortadan kaldırılır, diğer kısmında ise infeksiyon ve inflamatuvar cevabın şiddetine göre sepsisin ileri evrelerine gidiş olur. İmmun sistemin bozulması, hipotansiyonun derinleşmesi, organ perfüzyonunun bozulması, çoklu organ disfonksiyonu ve ölümlerle sonuçlanır. Bu nedenle erken dönemde teşhis edilerek tedaviye başlanması önemlidir.

2.2.3.Sepsiste Endotelial Hücre Disfonksiyonu ve Koagülopati

Sepsiste olayı başlatan neden mikroorganizmalar veya toksinleri olsalar da, organizmanın aşırı yanıtı, yaygın inflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu ve organ yetersizlikleri ile sonuçlanır. Sepsis, hemostatik balans bozukluğu, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler bozukluklar, intrasellüler homeostazda bozulma ile karakterizedir. Sepsiste organ disfonksiyonları ve ölümlerden, hücre hipoksisi ve apoptoz (programlı hücre ölümü) sorumludur (21).

İnsan vücudunda, yaklaşık 1000 m²'lik yüzeye sahip endotel çok dinamik bir organdır. Endotel kan ile doku arasında bir yüzey oluşturur (6). Böylece hem mikrosirkülatuar kan akımını hem de hücre trafiğini kontrol eder. Örneğin, endotelden salınan nitrik oksit (NO) çok kısa etkili, kuvvetli bir vazodilatördür ve mikrodolaşımın modülasyonunda çok etkilidir. Endotelyal adezyon molekülleri ise inflamatuvar hücreleri inflamasyon sahasına yönlendirir. Normalde endotel tromborezistandır. Tabii antikoagülan özelliği, endotel hücre yüzey proteinleri ve salınan antikoagülan moleküllere bağlıdır. Bütün bunlar gösteriyor ki, doku ile kanı birbirinden ayırması yanında, endotel hücrelerinin damar tonusu, koagülasyon ve inflamasyon cevabının regülasyonunda önemli bir görevi vardır (17).

Mikroorganizma ve ürünlerinin direkt veya sitokinlerin indirekt etkisine maruz kalan endotel hücreleri, fizyolojisi büyük değişikliğe uğrar. Adezyon molekülleri etkinliği artar, vazoaktif maddeler salınır ve inflamatuvar mediyatörler (IL-6 gibi) salınır. Tabii ki bu değişiklikler enfeksiyona karşı koymak için olsa da, aşırı derecede aktive olan endotel bir süre sonra kendine zarar verir hale gelir. Fonksiyonu bozulan endotel mikrosirkülasyonu sürdürmez, kapiller geçirgenlik artar, bu da mikrosirkülasyonu daha da bozar. Sepsiste endotele zarar veren diğer nedenler arasında; toksik oksijen radikallerini (reperfüzyon hasarında), yapışan nötrofillerden salınan süperoksit ve proteazları ve endotel hücre apoptozunu sayabiliriz.

Sepsiste inflamasyon, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hemostatik mekanizmadaki dengenin bozulması ve yaygın damar içi koagülopatinin organ disfonksiyonu ve yetersizliklerinde anahtar görevi görmesinin ortaya çıkması, hem sepsis patofizyolojisi hem de tedavisinde yeni açılımlar yaratmıştır (6,17,21,22). Olay, mikroorganizma ve toksinlerinin direkt ya da TNF- α , IL-1 gibi sitokinlerin indirekt olarak endoteli hasarlamasıyla başlar (22). Subendotelyal doku etkilenir ve kollajenaz salınır. Sepsiste doku faktörüne bağlı olarak faktör (F) VII aktive olur, bu da ekstremsel koagülasyonu tetikler.

Ekstresek yolla aktive olan F VI, F XI'i aktive ederek intrinsek yolu da aktive etmiş olur ve trombin yapımı artar. Trombin de F VIII ve F XI'i aktive eder. Böylece ekstresek yol koagülasyon kaskadını başlatır, intrinsek yol da işe karışarak koagülasyonu daha da artırır (17). Normalde damar yüzeyleri antikoagülan özelliğe sahiptir. Akut faz proteinleri (CRP gibi) ve birçok sitokin endotel hücreleri, monositler ve nötrofillerden doku faktörü (TF) salınmasına yol açar. Bu da ekstresek yolla intravasküler trombin oluşmasına yol açar. İntrensek yolun aktivasyonu daha fazla trombin oluşmasına yol açar. Sonuçta tüketim koagülopatisi (DİK-dissemine intravasküler koagülopati) gelişebilir ve spontan kanamalar başlayabilir. Yine de septik hastalarda ciddi kanama diyatezi sık değildir (<%3) (17). Endotel hasarı sonucu nötrofil aktivasyonu, nötrofil-endotelial hücre adezyon ve inflamatuvar sitokinlerin sürekli artmasıyla inflamasyon daha da artırılır. Bu da daha fazla endotel hasarı demektir ve kısır döngü sürer gider.

Fizyolojik olarak aşırı koagülasyon, antitrombin III (AT III), trombomodulin, Protein C, Protein S ve doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) gibi bazı tabii antikoagülanlarla önlenir (17). Normal şartlarda endotel yüzey proteinleri, trombomodulin ve endotel protein C reseptör (EPCR) protein C'yi ve etkilerini aktive eder. Sepsiste endotel hasarından dolayı trombin oluşması yanında trombomodulin ve EPCR fonksiyonu yetersiz hale gelir ve böylece antikoagülan sistem de bozulur (6,17). Yani koagülasyonun aktivasyonu yanında fibrinoliz de inhibe olur. Çünkü PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör) ve TAFI (trombince aktive edilen fibrinoliz inhibitörü) gibi iki fibrinoliz inhibitörünün seviyesi artar. Sepsisli hastalarda hem tüketim artması, hem de yapımdaki azalmadan dolayı Protein C ve AT III seviyesi düşer. Böylece pro-ve antikoagülan denge bozulur, prokoagülan aktivite hakim olur (17,22).

2.2.4. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişkenlik gösterebilir (13,14,23,25). Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut sıcaklığı yüksektir. Bazı hastalarda vücut sıcaklığı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Sepsise bağlı hipotermi; bebeklerde, kronik, altta

yatan hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Nötropenik ve immünsupresif hastalarda ateş görülmeden sepsis gelişebilir (23). Sepsisin erken belirtilerinden biri hiperventilasyon olabilir. Ayrıca oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve bilinç bulanıklığı şeklinde mental değişiklikler ortaya çıkabilir (23). Sepsiste değişik özellikte deri bulguları görülebilir. Bunlar eritrodermi, sellülit, fasiit, ektima gangrenozum, hemorajik veziküller, büllöz lezyonlar, diffüz eritematöz lezyonlar, peteşiyel deri lezyonları ve akrosiyanoz şeklinde olabilir. Sepsis en sık akut dissemine intravasküler koagülopati (DİK) nedenlerinden biridir (24). Yara yerinde kanama, damardan, injeksiyon yerlerinden ve intraarteriyel kateter yerlerinden sızıntı, büyük deri altı hematomları ve derin dokularda kanamalar görülebilir (24). Sepsiste akciğer komplikasyonları olarak hiperventilasyon, akut solunum yetmezliği gelişebilir ve solunum kaslarında yetersizlik izlenebilir (25). Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucunda diffüz pnömoni de gelişebilir. Akciğer tutulumu sepsis kliniğini daha da ağırlaştırabilir (25). Sepsiste görülen önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan başlıca organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve pıhtılaşma sistemidir (25).

2.3. Global Hemostazın İzlemi

Güncel çalışmalar, pıhtılaşma boyunca hemostazdaki zamana bağlı değişiklikleri değerlendiren iki test üzerinde odaklanmıştır.

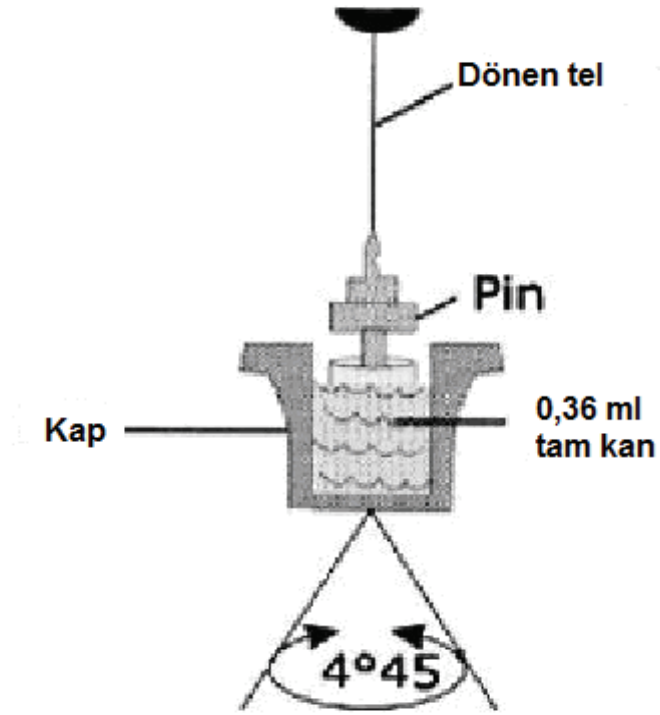
2.3.1. Tromboelastografi (TEG)

Hemostazın durumunu değerlendirebilecek bir aday test olan TEG, ilk kez 60 yıl önce Hartert tarafından tanımlandı (26). Tam kanda çalışılan bu test, pıhtı oluşumunda plazma ve hücresel elemanların etkisinin ölçülmesine olanak sağlar. TEG teknolojisi, venöz akımın yerini tutan ortamda pıhtılaşmanın uyarılması sonrası kanın viskoelastik özelliklerini ölçer (27). TEG'in ana bileşenleri, dönen bir çubuğa asılı iğne ve silindirik kaptır (Şekil 5). Sistem, iğne veya kabın titreştirici aracılığıyla düşük açılarla kendi eksenini

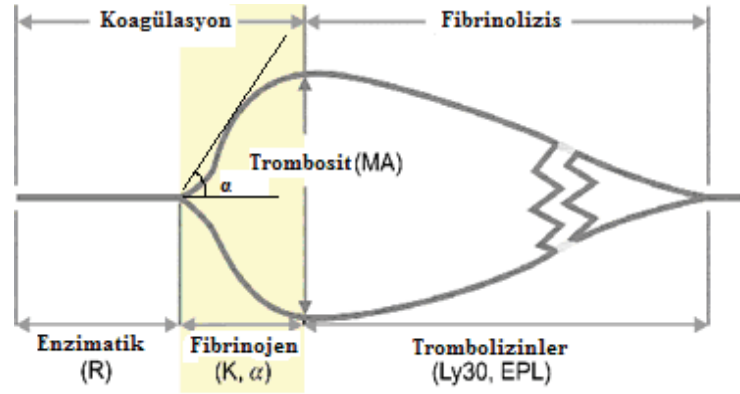
etrafında döndürülmesi ile çalışır. Sisteme tam kan eklendiğinde, iğne ve kaba bağlanan pıhtı devir meydana getiren kuvvet olarak iletilir. Devir meydana getiren kuvvetin artması pıhtının güçlendiğini, azalması pıhtının eridiğini gösterir. TEG tarafından ölçülen pıhtı elastisitesindeki değişiklikler spesifik – karakteristik zaman fraksiyon eğrisi çizebilir. TEG, koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterir (Şekil 6). Kan örneğindeki fibrinolitik aktivite hakkında bilgi verir. Normal kontrol, heparinize, trombositopenik, fibrinolizis, hiperkoagülasyon ve trombosit fonksiyonunun olmadığı durumdaki TEG eğrisi örnekleri şekil 7’de gösterilmiştir.

TEG’te, pıhtı gelişiminin farklı evrelerini ölçen dört parametre mevcuttur.

- 1) R:** Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika),
- 2) K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm’ye ulaşıncaya kadar geçen süre (dakika), ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir.
- 3) Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı (derece), alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır.
- 4) MA:** Maksimum amplitüd (milimetre), trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir.

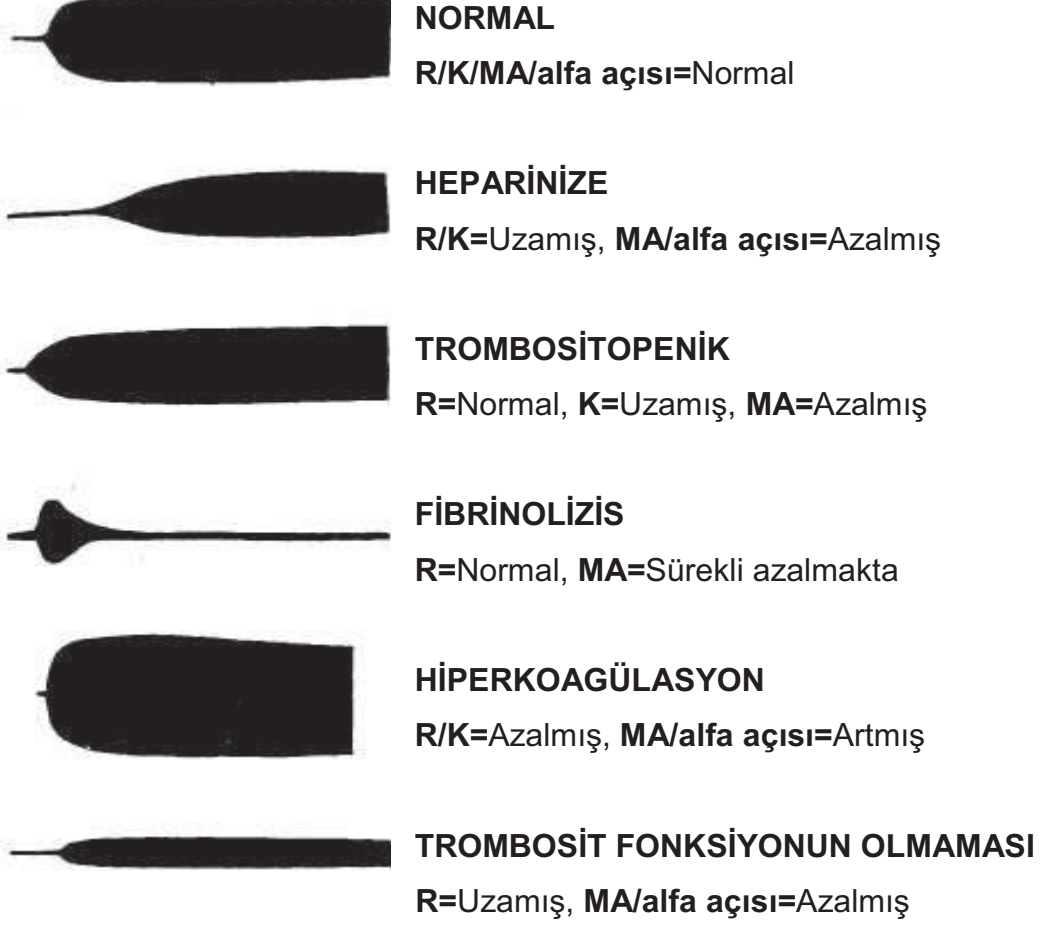


Şekil 5. TEG'in ana bileşenleri ve çalışma prensibi



Şekil 6. TEG şematik eğrisi

R: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika). **K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre (dakika). **Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı (derece). **MA:** Maksimum amplitüd (milimetre).



Şekil 7. TEG eğrisi örnekleri

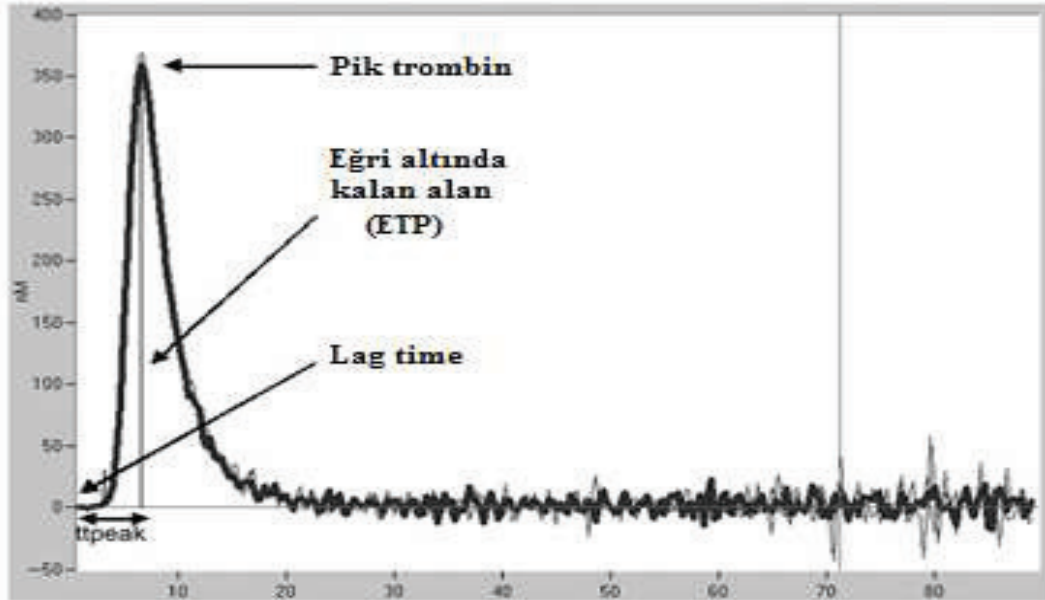
R: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika). **K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşmaya kadar geçen süre (dakika). **Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı (derece). **MA:** Maksimum amplitüd (milimetre).

2.3.2.Trombin Oluşum Testi (TGA)

TGA, trombosit zengin veya trombosit fakir plazma örneklerinde trombin konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklikleri ölçer (28,29). TGA'da trombin oluşumu, düşük konsantrasyonda rekombinan doku faktörü eklenerek tetiklenir. Oluşan trombin, ortamda bulunan floresan peptid substratı ayrıştırır, böylece florofor (floresan) serbestleşir. Ortaya çıkan floresan yoğunluğunun derecesi, trombin kalibratörü aracılığıyla eşdeğer

trombin konsantrasyonuna (nM) dönüştürülerek trombin aktivitesi ölçülür (30). TGA ile mevcut olan aktif trombin miktarı ölçülür. Oluşan trombin konsantrasyonu - zaman eğrisi ve trombin oluşum parametreleri şekil 8'de gösterilmiştir.

TGA, pıhtı oluşum öncesi - sonrası güncel trombin konsantrasyonunu ölçer ve koagülasyon faktörlerindeki değişikliklere çok hassastır. TGA; faktör replasman tedavisinin in vivo etkisinin izlenmesine, tedavinin hastaya özgü ve optimal sürdürülmesine olanak verir (27).



Şekil 8. Trombin oluşum eğrisi ve parametreleri

Lag time: Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), **ETP:** Endojen trombin miktarı (ölçülen toplam trombin) (nM - dakika), **Pik trombin düzeyi:** Ölçülen en üst trombin miktarı (nM), **Pik trombin zamanı:** Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika) (31).

3. HASTALAR VE YÖNTEM:

Bu prospektif kohort çalışma protokolü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı. Hasta ve hasta aileleri çalışmayla ilgili olarak aydınlatıldı ve hasta anne veya babalarından çocuklarının çalışmaya katılımları konusunda yazılı bilgilendirilmiş olur alındı.

Hastaların çalışmaya katılması için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne sepsis tanısı ile kabul edilmesi veya üniteye izlemi sırasında sepsis tanısı alması, yaşlarının 4 ay-18 yaş arasında olması, klinik ve laboratuvar olarak sepsis tanı kriterlerini karşılması ve ailenin çalışmaya katılım konusunda gönüllü oluru vermesi kriterleri arandı. Hastaların kan, idrar veya herhangi bir vücut bölgesinde üreme olduğunun mikrobiyolojik kanıtı çalışmaya katılım için gerekli kabul edilmedi.

Hastaların yaşlarının 4 aydan küçük veya 18 yaştan büyük olması; ailenin, çocuğun çalışmaya katılımına yazılı gönüllü oluru vermemesi; hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis tanısını karşılamaması; hastanın travma, yanık gibi koagülasyon sistem bozukluğuna yol açabileceği bilinen bir tanı ile hastanede yatıyor olması; hastanın bilinen ailesel tromboz yatkınlığı yapabilecek nedenlerden herhangi birine sahip olması; hastanın trombosit fonksiyon bozukluğu veya koagülasyon bozukluğu yaptığı bilinen ilaç kullanım öyküsünün olması ve hastada doğumsal kanama eğiliminin varlığı halinde hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan hastaların tamamına sedasyon ve analjezi uygulamasını takiben arter kanülü ve santral venöz kateter takıldı. Hastalara sıvı resüsitasyonu uygulandı. Sıvı resüsitasyonuna yanıtız kalan hastalarda pozitif inotrop desteği verildi ve hastaların klinik sepsis ağırlık düzeylerine göre tedavileri American College of Critical Care Medicine and American Heart Association rehberi (34) doğrultusunda sürdürüldü. Hastaların hiçbirisi tromboz profilaksisi almadı.

Çalışmaya katılan hastaların sepsis tanısı aldıkları günden itibaren hergün klinik muayeneleri yapıldı, kritik hastalıklarının ağırlığı ve organ yetmezlikleri günlük PELOD (Peadiatric Logistic Organ Dysfunction) skoru ile değerlendirildi. PELOD skoru çocuk hastalarda organ yetmezlik bulgularının değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemidir (Tablo 4)(33). PELOD skoru hesaplanırken her organ skorlaması için değişkene ilişkin gün içindeki en yüksek değer alınmalıdır. Örneğin hastanın kalp atım hızı için en kötü değer 200/dk (10 PELOD skoru) ve sistolik kan basıncı 30 mmHg (20 PELOD skoru) olan hasta buradan 20 puan alır. PELOD skorlaması ile bir hastanın bir organ için alabileceği en yüksek puan 20 olup, toplamda alabileceği en yüksek skor ise 71 olabilir.

Tablo 4. PELOD skorumlama sistemi (33)

Tutulanan organ sistemleri	Puanlama			
	0	1	10	20
Nörolojik				
Glasgow koma skoru	12-15	7-11	4-6	3
Pupiller ışık refleksi	ve bilateral var		veya bilateral fikse	
Kardiyovasküler				
Kalp atım hızı, atım/dakika				
<12 yaş	≤195		>195	
≥12 yaş	≤150		>150	
	ve		veya	
Sistolik kan basıncı, mmHg				
<1 ay	>65		35-65	<35
≥1ay-<1 yaş	>75		35-75	<35
≥1 yaş-<12 yaş	>85		45-85	<45
≥12 yaş	>95		55-95	<55
Renal				
Kreatinin, mg/dl				
<7 gün	<1.59		≥1.59	
≥7 gün-<1 yaş	<0.62		≥0.62	
≥1 yaş-<12 yaş	<1.13		≥1.13	
≥12 yaş	<1.59		≥1.59	
Solunum				
PaO ₂ , mmHg/FiO ₂ , oranı	>70		≤70	
	ve		veya	
PaCO ₂ , mmHg	≤90		>90	
	ve			
Mekanik ventilasyon	yok	var		
Hematolojik				
Lökosit sayısı,/mm ³	≥4500	1500-4400	<1500	
Trombosit sayısı,/mm ³	≥35 000	<35 000		
Hepatik				
AST, IU/L	<950	≥950		
PZ,saniye (INR)	>60 (<1.40)	≤60 (≤1.40)		

PaO₂=arteriyal kan gazındaki parsiyel oksijen basıncı.

FiO₂=inspire edilen oksijen oranı.

PaCO₂=arteriyal kan gazındaki parsiyel karbondioksit basıncı.

Hastaların sepsis tanısı almasından sonraki ilk 3 saat içinde TEG ve TGA ile değerlendirilmek üzere 2 cc sitratlı kan örnekleri, yoğun bakım izlemi için gerekli olan rutin diğer testler ile birlikte alındı. Bu laboratuvar ve klinik değerlendirme her hasta için sepsis bulguları kaybolursa da en az 3 gün, sepsis bulgularının devam ettiği durumlarda ise 5 gün süreyle her 24 saatte 1 tekrarlandı. Aynı değerlendirmeler hastaların iyileşmesi ve sepsis bulgularının tamamen kaybolması halinde tekrarlandı.

Kan örnekleri periferik damar yolundan 5 ml enjektöre alınarak sitratlı tüplere boşaltıldı. Örneklerden TEG çalışmaları otomatik cihazla (Haemoscope®, IL, USA) hemen yapıldı. TEG ile elde olunan parametreler ve ifade ettikleri durum;

- 1. TEG-R:** Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika).
- 2. TEG-K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre, ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir (dakika).
- 3. TEG- α açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı, alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır (derece).
- 4. TEG-MA:** Maksimum amplitüd, trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir (milimetre).

Trombin oluşumunun değerlendirilmesinde kullanılacak testlerin yapılması için alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüje edilip - 80 ° C 'de en çok 3 ay süreyle bekletildikten sonra çalışıldı. TGA testleri için fluorojenik trombin oluşum yöntemiyle ölçüm yapıldı (CAT) (Calibrated automated thrombin generation assay) ve otomatik trombin ölçüm cihazı, (Thrombinoscope® B.V, Maastrich, The Netherlands) kullanıldı. Sonuçlar Software programı ile elde olundu.

Testlerde yorumlanan değerler;

1. **Lag time:** Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika).
2. **ETP:** Endojen trombin miktarı, ölçülen toplam trombin (nM-dakika).
3. **Pik Trombin düzeyi:** Ölçülen en üst trombin miktarı (nM).
4. **Pik trombin zamanı:** Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika).
5. **Eğrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı:** (dakika).

Kanamalar, trombotik olaylar, klinik olarak değerlendirildi; hastaların sepsis tabloları günlük olarak skorlandı.

Tüm hastalarda PELOD skorlaması ile elde edilen sonuçlar değerlendirilip median (ortanca) değer olan 10 skorundan daha düşük değere sahip olanlar ile 10'dan daha yüksek değere sahip olan hastalar iki ayrı grup olarak değerlendirildi. Benzer şekilde hastaların klinik sepsis tablolarının SIRS ve sepsis şeklinde olması hafif; ağır sepsis, septik şok ve refrakter septik şok olması da ağır klinik sepsis olarak tanımlandı. Bu iki grup arasında farklar değerlendirildi. Ayrıca hastalarda yetmezlik gösteren organ sayıları 1 ve 2 olanlar ile 3 ve daha fazla organ tutulumu gösterenler 2 ayrı grup olarak tanımlandı ve 2 grubun sonuçları ve klinik özellikleri karşılaştırıldı.

Bu çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu tarafından ekonomik olarak desteklendi (9600 TL).

Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 18.0 sűrűmű ile yapıldı. Non-parametric Spearman's rho testi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon W testi, Ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel deęerlendirmelerde anlamlılık dűzeyi (p) <0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 hastanın yaş ortanca değeri 75 ay olup en küçük hasta 4 aylık, en büyük hasta ise 16.5 yaşındaydı. Hastaların 15'i(%60'ı) erkek, 10'u(%40'ı) kızdı. Çalışmaya katılan hastaların primer tanıları akut lenfoblastik lösemi(ALL)(n=3), akut myeloblastik lösemi(AML)(n=1), kemik iliği nakil hastası [(n=6), transplantasyon endikasyonu; aplastik anemi(n=1), talasemi major(n=1), osteopetrozis(n=1), interferon-gama reseptör defekti(n=1), akut lenfoblastik lösemi(n=1), akut myeloblastik lösemi(n=1)], juvenil idiopatik artrit(JIA)(n=1), mikroskopik poliarteritis nodosa(PAN)(n=1), dermatomyozit(n=1), aplastik anemi(n=1), myastenia gravis(n=1), konjenital kardiyopati [(n=3), atriyal septal defekt(n=1), truncus arteriosus tip 4(n=1), fallot tetralojisi(n=1)], dilate kardiyomiyopati(n=1), nörometabolik hastalık(n=2), santral sinir sistemi tümörü(n=1) hastasıydı. Hastaların 2'si kronik hastalığı olmayan hastalardı. Hastaların %60'ında(n=15) infeksiyon odağı saptandı. Bunlardan %20'sinde(n=5) periferik kanda, %16'sında(n=4) santral venöz kateterde, %16'sında(n=4) transtrakeal aspirasyonda, %8'inde(n=2) idrarda sepsise neden olan etken mikroorganizmalar izole edildi. %40(n=10) hastada ise etken izole edilemedi. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri tablo 5 ve tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların; tanı anında %16'sı(n=4) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS), %28'i(n=7) sepsis, %8'i(n=2) ağır sepsis, %16'sı(n=4) septik şok, %32'si(n=8) refrakter septik şok tablosundaydı. Çalışma popülasyonunda 28 günlük sağkalım %68(n=17) idi.

Tablo 5.

Parametreler/Değişken	Değer
n	25
Yaş(ay)(ortanca)(minimum-maksimum)	75 (4-197)
Erkek cinsiyet(n) [%]	15 [%60]
İnfeksiyon odağı(n) [%]	
Kan	5 [%20]
Kateter ilişkili	4 [%16]
Akciğer	4 [%16]
Üriner sistem	2 [%8]
Saptanamayan	10 [%40]
Primer Tanı(n) [%]	
Akut lösemi	4 [%16]
Aplastik anemi	1 [%4]
Kemik iliği transplantasyonu yapılan	6 [%24]
Ağır kombine immün yetmezlik	1 [%4]
Romatolojik hastalık	3 [%12]
Myastenia gravis	1 [%4]
Konjenital kardiyopati	3 [%12]
Dilate kardiyomiyopati	1 [%4]
Santral sinir sistemi tümörü	1 [%4]
Metabolik hastalık	2 [%8]
Sağlıklı	2 [%8]

Çalışmaya katılan hastaların %52'sinde(n=13) 2'den fazla organ tutulumu vardı. Hastaların %48'inde(n=12) 1 veya 2 organ tutulumu vardı. Kardiyovasküler sistem, solunum, renal, hepatik, nörolojik ve hematolojik tutulum olmak üzere toplam 6 organ tutulumu olan %4(n=1) hasta vardı (tablo 6).

Tablo 6.**Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri-2**

Parametreler/Değişken	Değer
PELOD skoru(ortanca)(minimum-maksimum)	
Başlangıç	11.0 (0-33)
1.gün	10.0 (0-32)
2.gün	6.5 (1-43)
3.gün	10.0 (1-23)
İyileşme	1.0 (0-12)
Tanı anındaki klinik durumu(n) [%]	
SIRS	4 [%16]
Sepsis	7 [%28]
Ağır sepsis	2 [%8]
Septik şok	4 [%16]
Refrakter septik şok	8 [%32]
Yoğun bakım ünitesi izleminde	
Kalma süresi(gün) (ortanca)(minimum-maksimum)	12.0 (1-812)
Mortalite (n) [%]	8 [%32]
28 günlük sağkalım (n) [%]	17 [%68]
Tutulan organ sayısı(n) [%]	
1 organ	7 [%28]
2 organ	5 [%20]
3 organ	3 [%12]
4 organ	3 [%12]
5 organ	6 [%24]
6 organ	1[%4]

Çalışmaya katılan hastaların rutin koagülasyon testleri, hemogram parametreleri, AST, GGT, kreatinin, laktik asit ve CRP değerlerinin yoğun bakım ünitesi izlemlerindeki ortanca ve minimum-maksimum değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7.

Hastaların rutin koagülasyon testleri, hemogram parametreleri, AST, GGT, Kreatinin, Laktik asit ve CRP değerleri

Parametreler	Normal	Başlangıç	1.gün	2.gün	3.gün	İyileşme
Trombosit (/mm³)	140 000-450 000	83 200 (13 300-367 000)	107 950 (13 200-374 000)	131 500 (264 00-326 000)	72 000 (23 800-378 000)	196 000 (24 200-489 000)
INR	0.9-1.2	1.29 (0.91-3.07)	1.27 (0.97-1.55)	1.15 (1.03-1.86)	1.29 (0.91-1.58)	1.14 (0.96-1.68)
APTZ (sn)	25-40	30.8 (19.8-100)	30.3 (17.8-105.4)	28.5 (19.9-58.7)	28.2 (19.2-100.6)	26.8 (17.2-100)
Lökosit (/mm³)	4500-10000	7180 (67-32500)	9330 (91-27600)	8915 (99-25600)	4130 (134-21900)	8940 (1240-20500)
Hemogloblin (gr/dl)	11.5-14.5	8.76 (4.13-13.1)	9.01 (6.17-11.1)	8.9 (6.89-10.7)	9.1 (7.02-10.7)	8.92 (7.79-12.4)
AST (IU)	<40	60 (14-1419)	111.1 (14-422)	34 (18-157)	39 (3-193)	34 (19-99)
GGT (IU)	<20	55 (13-285)	36.5 (10-299)	36 (7-311)	39 (19-476)	27 (9-247)
Kreatinin (mg/dl)	0.2-0.9	0.5 (0.2-2.5)	0.45 (0.2-2.8)	0.6 (0.2-2.9)	0.6 (0.2-3.2)	0.4 (0.2-0.8)
CRP (mg/dl)	<0.5	15.3 (0.1-38.9)	16.2 (4.6-39.4)	18.7 (4.0-29.5)	15.6 (1.7-33.7)	2.0 (0.1-32.4)
Laktik asit (mmol/lt)	<1.0	1.28 (0.42-2.84)	1.05 (0.09-1.89)	0.99 (0.26-2.34)	1.32 (0.65-3.26)	1.06 (0.27-2.07)

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

Tablo 8. Trombositopenisi olan hastalarla trombositopenisi olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Trombositopenik hastalar (n:16)	Trombositopenik olmayan hastalar (n:9)	p
Hastaların başlangıç parametreleri			
Tanı anındaki yaş (ay)	71 (4-197)	90 (7-173)	AD
Tutulan organ sayısı	3 (1-6)	2 (1-5)	AD
Hafif klinik sepsis	5 (%31.2)	6 (%66.7)	AD
PELOD skoru	11.5 (0-33)	1.0 (1-22)	0.042
28 günlük sağkalım	9 (%56.2)	8 (%88.9)	AD
İmmun yetmezlik kemoterapi öyküsü	11 (% 68.7)	3 (%33.3)	AD
Etken izolasyonu	9 (%56.2)	6 (%66.7)	AD
Lökopeni varlığı	10 (%62.5)	0 (%0)	0.003
Hastane kalış süresi(gün)	82.5 (1-366)	80.0 (16-798)	AD
Yoğun bakım kalış süresi(gün)	10 (1-229)	17 (4-812)	AD
CRP (mg/dl)	16.8 (0.1-38.9)	6.8 (0.1-22.4)	0.029
Laktik asit (mmol/lt)	1.28 (0.42-2.84)	0.92 (0.44-1.96)	AD
PZ (sn)	16.3 (11.8-37.3)	15.6 (10.8-21.7)	AD
INR	1.34 (0.98-3.07)	1.28 (0.91-1.75)	AD
APTZ (sn)	33.1 (19.8-100.0)	25.0 (22.3-46.0)	AD
TEG			
-R (dakika)	7.05 (4-120)	5.2 (3-8)	0.008
-K (dakika)	2.45 (1.4-9.9)	1.3 (1.0-2.2)	<0.001
-alfa açısı (derece)	59.3 (7.9-70.9)	70.8 (59.8-74.9)	0.001
-MA (milimetre)	46.0 (8.5-70.8)	67.1 (57.2-74.6)	0.002
TGA			
-lagtime (dakika)	5.33 (0-39.67)	6.33 (4.0-14.33)	AD
-ETP(nM-dakika)	129.5 (0-2123)	1086 (334-2401)	AD
-pik (nM)	168.65 (0-650)	213.2 (60.9-396.0)	AD
-pik zamanı (dakika)	7.67 (0-56.33)	9.0 (6.0-9.0)	AD
-kuyruk (dakika)	25.5 (0-56)	24 (17-41)	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

AD: p>0.05, Anlamlı değil.

Trombositopenisi bulunan hastaların PELOD skoru, CRP, TEG-R ve TEG-K ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sirasıyla 11.5(0-33), 16.8(0.1-38.9)mg/dl, 7.05(4-120)dakika, 2.45(1.4-9.9)dakika], trombositopenisi olmayan hastaların değerlerinden [sirasıyla 1.0(1-22), 6.8(0.1-22)mg/dl, 5.2(3-8)dakika, 1.3(1.0-2.2)dakika] istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0.042, 0.029, 0.008, <0.001).

Trombositopenisi bulunan hastaların TEG-alfa açısı ve TEG-K ortanca (minimum-maksimum) değerleri [sirasıyla 59.3(7.9-70.9)derece, 46.0(8.5-70.8)milimetre], trombositopenisi olmayan hastaların değerlerinden [sirasıyla 70.8(59.8-74.9)derece, 67.1(57.2-74.6)milimetre] istatistiksel anlamlı düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.002).

Trombositopenisi bulunan hastaların trombositopenisi olmayan hastalara göre TGA parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Trombositopenik hastalar arasında lökopenisi bulunanların oranı [%62.5(n=10)] trombositopenik olmayan lökopenik hastalara [%0(n=0)] göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p değeri 0.003).

Trombositopenik hastalarla trombositopenik olmayan hastalar arasında 28 günlük sağkalım, etken izolasyonu, immun yetmezlik veya kemoterapi öyküsü, klinik sepsisin ağırlık düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 9. Lökopenisi olan hastalarla lökopenisi olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Lökopenik hastalar (n:10)	Lökopenik olmayan hastalar (n:15)	p
Hastaların başlangıç parametreleri			
Tanı anındaki yaş(ay)	71 (4-197)	90 (6-173)	AD
Tutulan organ sayısı	3.5 (1-5)	2.0 (1-6)	AD
Hafif klinik sepsis	3 (%30)	8 (%53.3)	AD
PELOD skoru	11.5 (10-32)	2.0 (0-33)	0.047
28 günlük sağkalım	5 (%50)	12 (%80)	AD
İmmun yetmezlik kemoterapi öyküsü	9 (% 90)	5 (% 33.3)	0.012
Etken izolasyonu	6 (%60)	9 (%60)	AD
Hastane kalış süresi(gün)	135.5 (1-366)	67 (12-798)	AD
Yoğun bakım kalış süresi(gün)	10 (1-55)	14 (1-812)	AD
CRP (mg/dl)	19.1 (0.1-38.9)	7.0 (0.1-33.6)	AD
Laktik asit (mmol/lt)	1.23 (0.49-2.8)	1.28 (0.42-2.84)	AD
Trombosit sayısı (/mm3)	39 200 (13 300-61 900)	200 000 (28 000-367 000)	<0.001
PZ (sn)	16.7 (11.8-37.3)	15.6 (10.8-25.1)	AD
INR	1.38 (0.98-3.07)	1.28 (0.91-2.1)	AD
APTZ (sn)	35.7 (19.8-100.0)	27.9 (19.9-100)	AD
TEG			
-R (dakika)	7.45 (4-120)	5.7 (3-8)	0.009
-K (dakika)	3.7 (1.8-9.9)	1.7 (1.0-2.6)	0.001
-alfa açısı (derece)	45.3 (7.9-63.0)	68.8 (59.7-74.9)	<0.001
-MA (milimetre)	38.6 (8.5-56.9)	62.8 (37.4-74.6)	<0.001
TGA			
-lagtime (dakika)	4.5 (0.0-25.3)	6.33 (2.67-39.67)	AD
-ETP (nM-dakika)	251.5 (0-2123)	1086 (0-2401)	AD
-pik (nM)	108.39 (0-650)	213.12 (3.03-396.04)	AD
-pik zamanı (dakika)	6.83 (0.0-49.67)	8.67 (5.33-56.33)	AD
-kuyruk (dakika)	12.5 (0-43)	26 (0-56)	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

AD: p>0.05, Anlamlı değil.

Lökopenisi bulunan hastaların PELOD skoru, TEG-R ve TEG-K ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 11.5(10-32), 7.45(4-120)dakika, 3.7(1.8-9.9)dakika], lökopenisi olmayan hastaların değerlerinden [sırasıyla 2.0(0-33), 5.7(3-8)dakika, 1.7(1.0-2.6)dakika] istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0.047, 0.009, 0.001).

Lökopenisi bulunan hastaların trombosit sayısı, TEG-alfa açısı ve TEG-MA ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 39200(13300-61900)/mm³, 45.3(7.9-63.0)derece, 38.6(8.5-56.9)milimetre], lökopenisi olmayan hastaların değerlerinden [sırasıyla 200000(28000-367000)/mm³, 68.8(59.7-74.9)derece, 62.8(37.4-74.6)milimetre] istatistiksel anlamlı düşük bulundu (p değerleri sırasıyla <0.001, <0.001, <0.001).

Lökopenik olan hastaların lökopenik olmayan hastalara göre TGA parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Lökopenik olan hastalarda immun yetmezlik veya kemoterapi öyküsü oranı [%90(n=9)], lökopenik olmayan hastalardaki immun yetmezlik veya kemoterapi öyküsü oranına [%33.3(n=5)] göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değeri 0.012).

Lökopenik hastalarla lökopenik olmayan hastalar arasında 28 günlük sağkalım, etken izolasyonu ve klinik sepsisin ağırlık düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 10. 28 günlük sürede kaybedilen hastalar ile sağ kalan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	28 günlük sağkalım (n:17)	28 günde kaybedilen (n:8)	p
Hastaların başlangıç parametreleri			
Tanı anındaki yaş (ay)	90 (4-192)	71 (6-197)	AD
Tutulan organ sayısı	2 (1-5)	3.5 (2-6)	AD
Hafif klinik sepsis	9 (%52.9)	2 (%25)	AD
PELOD skoru	10 (0-23)	16.5 (10-33)	0.027
İmmun yetmezlik kemoterapi öyküsü	7 (%41.2)	7 (%87.5)	AD
Etken izolasyonu	9 (%52.9)	6 (%75)	AD
Lökopeni varlığı	5 (%29.4)	5 (%62.5)	AD
Hastane kalış süresi (gün)	80 (12-798)	87 (1-259)	AD
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	14 (1-812)	10 (1-28)	AD
CRP (mg/dl)	14.9 (0.1-33.7)	19.1 (0.7-38.9)	AD
Laktik asit (mmol/lt)	1.19 (0.42-2.8)	1.46 (0.44-2.84)	AD
Trombosit sayısı (/mm³)	86 600 (13 300-367 000)	42 400 (28 000-251 000)	AD
PZ (sn)	15.6 (10.8-37.3)	17.1 (11.8-30.0)	AD
INR	1.28 (0.91-3.01)	1.4 (0.98-3.07)	AD
APTZ (sn)	28.0 (19.8-100)	31.3 (20.4-100)	AD
TEG			
-R (dakika)	6.1 (3-16)	7.4 (3-120)	AD
-K (dakika)	1.8 (1.1-9.9)	2.45 (1.0-4.6)	AD
-alfa açısı (derece)	63.0 (27.3-74.9)	59.3 (7.9-74.5)	AD
-MA (milimetre)	60.9 (28.9-74.6)	46.0 (8.5-58.7)	0.033
TGA			
-lagtime (dakika)	6.33 (0-14.33)	5.5 (0-39.67)	AD
-ETP (nM-dakika)	1086 (0-2401)	129.5 (0-1949)	AD
-pik (nM)	214.2 (0-396.04)	87.65 (0-650.5)	AD
-pik zamanı (dakika)	8.67 (0-18.0)	8.17 (0-56.33)	AD
-kuyruk (dakika)	26.0 (0-56)	11.5 (0-43)	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

AD:p>0.05, Anlamli değil.

28 günlük sürede kaybedilen hastaların PELOD skoru ortanca (minimum-maksimum) değeri [16.5(10-33)], sağkalan hastalarından [10(0-23)] istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değeri 0.027).

28 günlük sürede kaybedilen hastaların TEG-MA ortanca(minimum-maksimum) değeri [46.0(8.5-58.7)milimetre], sağkalan hastalarından [60.9(28.9-74.6)milimetre] istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p değeri 0.033).

28 günlük sürede kaybedilen hastalarla sağkalan hastalar arasında etken izolasyonu, immun yetmezlik veya kemoterapi öyküsü, klinik sepsis ağırlık düzeyi ve lökopeni varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 11. Hafif ve ağır sepsisli hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Ağır sepsis + Septik şok + Refrakter septik şok (n:14)	SIRS + Sepsis (n:11)	p
Hastaların başlangıç parametreleri			
Tanı anındaki yaş (ay)	89 (4-197)	67 (12-173)	AD
Tutulan organ sayısı	4.5 (1-6)	1.0 (1-3)	<0.001
PELOD skoru	17 (0-33)	1.0 (1-11)	<0.001
28 günlük sağkalım	8 (%57.1)	9 (%81.8)	AD
İmmun yetmezlik kemoterapi öyküsü	10 (%71.4)	4 (%28.6)	AD
Etken izolasyonu	9 (%64.3)	6 (%54.5)	AD
Lökopeni varlığı	7 (%50)	3 (%27.3)	AD
Hastane kalış süresi(gün)	45.5 (1-366)	164.0 (29-798)	0.020
Yoğun bakım kalış süresi(gün)	8 (1-29)	49 (1-812)	0.006
CRP (mg/dl)	16.5 (0.1-33.7)	11.2 (0.1-38.9)	AD
Laktik asit (mmol/lt)	1.28 (0.44-2.84)	0.92 (0.42-1.96)	AD
Trombosit sayısı (/mm³)	54 250 (13 300-367 000)	200 000 (32 300-350 000)	AD
PZ (sn)	18.7 (11.8-37.3)	15.6 (10.8-18.5)	0.025
INR	1.51 (0.98-3.07)	1.28 (0.91-1.5)	0.025
APTZ (sn)	37.5 (19.8-100)	25.0 (19.9-100)	0.035
TEG			
-R (dakika)	6.8 (3-120)	5.7 (3-22)	AD
-K (dakika)	2.3 (1.0-9.9)	1.4 (1.1-4.6)	AD
-alfa açısı (derece)	59.8 (27.3-74.5)	70.7 (7.9-74.9)	AD
-MA (milimetre)	51.4 (28.9-63.2)	67.1 (8.5-74.6)	0.040
TGA			
-lagtime (dakika)	6.16 (0-39.67)	5.67 (3.33-25.33)	AD
-ETP (nM-dakika)	296.5 (0-1590)	1153.0 (0-2401)	AD
-pik (nM)	108.39 (0-650.5)	214.2 (1.79-396.04)	AD
-pik zamanı (dakika)	8.67 (0-56.33)	7.67 (5.33-49.67)	AD
-kuyruk (dakika)	25.0 (0-56)	25.0 (0-43)	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

AD: p>0.05, Anlamlı değil.

Ağır sepsis, septik Şok ve refrakter septik Şok tablosundaki hastaların PELOD skoru, tutulan organ sayısı, protrombin zamanı(PZ), INR(uluslararası normalize edilmiş oran) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı(APTZ) ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 17(0-33), 4.5(1-6), 18.7(11.8-37.3)saniye, 1.51(0.98-3.07), 37.5(19.8-100)saniye], sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS) ve sepsis tablosundaki hastaların değerlerinden [sırasıyla 1.0(1-11), 1.0(1-3), 15.6(10.8-18.5)saniye, 1.28(0.91-1.5), 25.0(19.9-100)saniye] istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001, <0.001, 0.025, 0.025, 0.035).

Ağır sepsis, septik Şok ve refrakter septik Şok tablosundaki hastaların TEG-MA, hastane kalış sũresi ve yoğun bakım kalış sũresi ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 51.4(28.9-63.2)milimetre, 45.5(1-366)gũn, 8(1-29)gũn], sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS) ve sepsis tablosundaki hastaların değerlerinden [sırasıyla 67.1(8.5-74.6)milimetre, 164.0(29-798)gũn, 49(1-812)gũn] istatistiksel anlamlı olarak dũŐuk saptandı (p değerleri sırasıyla 0.040, 0.020, 0.006).

Ağır sepsis, septik Şok ve refrakter septik Şok tablosundaki hastalarla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS) ve sepsis tablosundaki hastalar arasında TGA parametreleri, 28 gũnlũk sağkalım, etken izolasyonu, immun yetmezlik veya kemoterapi œykũsũ, trombositopeni varlığı ve lœkopeni varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 12. PELOD skoru ≤10 olan hastalarla daha yüksek PELOD skoruna sahip hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	PELOD skoru >10 olan hastalar (n:14)	PELOD skoru ≤10 olan hastalar (n:11)	p
Hastaların başlangıç parametreleri			
Tanı anındaki yaş (ay)	51.5 (4-197)	90 (12-173)	AD
Hafif klinik sepsis	1 (%7.1)	10 (%90.9)	<0.001
28 günlük sağkalım	7 (%50)	10 (%90.9)	0.042
İmmun yetmezlik kemoterapi öyküsü	11 (%78.6)	3 (%27.2)	0.017
Etken izolasyonu	10 (%71.4)	5 (%45.5)	AD
Hastane kalış süresi(gün)	59 (1-366)	161 (14-798)	AD
Yoğun bakım kalış süresi(gün)	9 (1-49)	24 (1-812)	0.048
CRP (mg/dl)	16.5 (0.1-33.7)	11.2 (0.1-38.9)	AD
Laktik asit (mmol/lit)	1.46 (0.44-2.84)	0.92 (0.42-1.96)	AD
Lökosit sayısı (/mm³)	2120 (83-32400)	9040 (67-32500)	AD
Trombosit sayısı (/mm³)	44 800 (13 300-367 000)	200 000 (32 300-350 000)	AD
PZ (sn)	18.75 (11.8-37.3)	14.8 (10.8-16.9)	0.005
INR	1.52 (0.98-3.07)	1.24 (0.91-1.38)	0.006
APTZ (sn)	37.1 (19.8-100.0)	26.3 (19.9-100.0)	AD
TEG			
-R (dakika)	6.95 (3-120)	5.7 (3-22)	AD
-K (dakika)	2.3 (1.0-9.9)	1.4 (1.1-4.1)	0.025
-alfa açısı (derece)	59.7 (27.3-74.5)	70.7 (7.9-74.9)	AD
-MA (milimetre)	51.1 (28.9-63.2)	67.1 (8.5-74.6)	0.014
TGA			
-lagtime (dakika)	5.5 (0-39.67)	6.67 (3.33-25.33)	AD
-ETP (nM-dakika)	296.5 (0-1949)	1153 (0-2401)	AD
-pik (nM)	108.39 (0-650.5)	243.58 (1.79-396.04)	0.033
-pik zamanı (dakika)	8.17 (0-56.33)	8.67 (5.33-49.67)	AD
-kuyruk (dakika)	25.0 (0-56)	25.0 (0-56)	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

AD: p>0.05, Anlamlı değil.

PELOD skoru >10 olan hastaların PZ, INR, TEG-K ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 18.75(11.8-37.3)saniye, 1.52(0.98-3.07), 2.3(1.0-9.9)dakika], PELOD skoru ≤10 olan hastaların değerlerinden [sırasıyla 14.8(10.8-16.9)saniye, 1.24(0.91-1.38), 1.4(1.1-4.1)dakika] istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla 0.005, 0.006, 0.025).

PELOD skoru >10 olan hastaların TEG-MA, TGA-pik, yoğun bakım kalış süresi ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 51.1(28.9-63.2)milimetre, 108.39(0-650.5)nM, 9(1-49)gün], PELOD skoru ≤10 olan hastaların değerlerinden [sırasıyla 67.1(8.5-74.6)milimetre, 243.58(1.79-396.04)nM, 14(1-812)gün] istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p değerleri sırasıyla 0.014, 0.033, 0.048).

PELOD skoru >10 olan hastaların 28 günlük sağkalım, SIRS ve sepsis oranları [sırasıyla %50(n=7), %7.1(n=1)], PELOD skoru ≤10 olan hastaların oranlarından [%90.9(n=10), %90.9(n=10)] istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p değerleri sırasıyla 0.042, <0.001).

PELOD skoru >10 olan hastaların immun yetmezlik veya kemoterapi öyküsü oranı [%78.6(n=11)], PELOD skoru ≤10 olan hastaların oranından [%27.2(n=3)] istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p değeri 0.017) (Tablo 12).

Tablo 13. Çoklu organ yetmezliği (>2) olan hastaların diğer hastalarla klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	2'den fazla organ yetmezliği olan hastalar (n:13)	1 veya 2 organ yetmezliği olan hastalar (n:12)	p
Hastaların başlangıç parametreleri			
Tanı anındaki yaş (ay)	67 (4-197)	96.5 (12-192)	AD
Hafif klinik sepsis	2 (%15.4)	9 (%75)	0.004
PELOD skoru	21 (2-33)	1 (0-11)	<0.001
28 günlük sağkalım	7 (%53.8)	10 (%83.3)	AD
İmmun yetmezlik kemoterapi öyküsü	9 (%69.2)	5 (%41.7)	AD
Etken izolasyonu	9 (%69.2)	6 (%50)	AD
Hastane kalış süresi(gün)	51 (1-366)	134 (14-798)	AD
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	8 (1-55)	20.5 (1-812)	AD
CRP (mg/dl)	15.6 (0.1-38.9)	15.2 (4.5-33.7)	AD
Laktik asit (mmol/lit)	1.39 (0.44-2.84)	0.88 (0.42-1.96)	AD
Lökosit sayısı (/mm ³)	6240 (67-32400)	7370 (144-32500)	AD
Trombosit sayısı (/mm ³)	46 600 (13 300-367 000)	84 400 (32 300-350 000)	AD
PZ (sn)	19.0 (11.8-37.3)	14.9 (10.8-18.5)	0.011
INR	1.54 (0.98-3.07)	1.24 (0.91-1.5)	0.010
APTZ (sn)	42.1 (22.4-100.0)	24.9 (19.8-34.8)	<0.001
TEG			
-R (dakika)	6.9 (3-120)	5.65 (3-8)	AD
-K (dakika)	2.2 (1.0-9.9)	1.6 (1.1-4.6)	AD
-alfa açısı (derece)	59.75 (7.9-74.5)	66.85 (44.7-74.9)	AD
-MA (milimetre)	54.15 (8.5-63.2)	64.0 (37.9-74.6)	0.028
TGA			
-lagtime (dakika)	6.0 (0-39.67)	6.17 (2.67-14.33)	AD
-ETP (nM-dakika)	259 (0-1367)	1364 (0-2401)	0.011
-pik (nM)	60.87 (0-335.05)	238.1 (134.5-650.5)	0.001
-pik zamanı (dakika)	8.67 (0-56.33)	8.17 (4.33-18.0)	AD
-kuyruk (dakika)	23.0 (0-56)	26.0 (0-43)	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

AD: p>0.05, Anlamli değil.

Çoklu organ yetmezliği (>2) olan hastaların PELOD skoru, PZ, INR, APTZ ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 21(2-33), 19.0(11.8-37.3)saniye, 1.54(0.98-3.07), 42.1(22.4-100)saniye], 1 veya 2 organ yetmezliği olan hastaların değerlerinden [sırasıyla 1(0-11), 14.9(10.8-18.5)saniye, 1.24(0.91-1.5), 24.9(19.8-34.8)saniye] istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.011, 0.010, <0.001).

Çoklu organ yetmezliği (>2) olan hastaların TEG-MA, TGA-ETP, TGA-pik ortanca(minimum-maksimum) değerleri [sırasıyla 54.15(8.5-63.2)milimetre, 259(0-1367)nM-dakika, 60.87(0-335.05)nM], 1 veya 2 organ yetmezliği olan hastaların değerlerinden [sırasıyla 64.0(37.9-74.6)milimetre, 1364(0-2401)nM-dakika, 238.1(134.5-650.5)nM] istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p değerleri sırasıyla 0.028, 0.011, 0.001) (Tablo 13).

Tablo 14. TEG parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve PELOD skoru ile ilişkisi.

TEG parametreleri	Normal	Başlangıç	1.gün	2.gün	3.gün	İyileşme	r	P
TEG-R, dakika	3-8 dakika	6.85 (3-120)	6.85 (2.7-116.3)	6.35 (2.1-57.8)	6.1 (3.1-136.7)	5.9 (3.4-35.8)	0.285	AD
TEG-K, dakika	1-3 dakika	2.1 (1.0-9.9)	1.6 (1.1-33.1)	1.3 (1.1-9.5)	2.2 (1.2-32.5)	1.4 (0.8-2.1)	0.526	0.010
TEG-alfa açısı, derece	55-78 derece	60.4 (7.9-74.9)	66.8 (6.0-74.0)	70.8 (3.7-75.5)	60.9 (7.0-74.1)	67.0 (3.0-76.7)	-0.468	0.021
TEG-MA, milimetre	51-69 milimetre	57.9 (8.5-74.6)	60.9 (12.4-72.3)	63.1 (6.0-73.8)	54.8 (25.8-79.4)	63.8 (3.8-69.8)	-0.607	0.002

Değerler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

r=spearman korelasyon katsayısı (TEG parametrelerinin başlangıç değerleri ile PELOD skoru arasındaki ilişkiyi göstermekte).

AD=p>0.05, Anlamlı değil.

Tablo 15. TGA parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve PELOD skoru ile ilişkisi.

TGA parametreleri	Başlangıç	1.gün	2.gün	3.gün	İyileşme	r	p
TGA-lagtime, dakika	6.0 (0-39.7)	6.0 (0-20.0)	5.67 (0-13)	7.5 (0-30.3)	5.0 (0-12.3)	-0.207	AD
TGA-ETP, nM-dakika	818 (0-2401)	997 (0-2013)	1141 (0-2184)	492 (0-2565)	1082 (0-1957)	-0.498	0.011
TGA-pik, nM	208.1 (0-650)	211.9 (0-378.5)	196.7 (0-411.3)	98.3 (0-437.7)	260.7 (0-393.4)	-0.554	0.004
TGA-pik zamanı, dakika	8.67 (0-56.3)	8.67 (0-32.3)	8.33 (0-15)	10.17 (0-57)	7.67 (0-15.67)	-0.095	AD
TGA-kuyruk, dakika	25 (0-56)	25.5 (0-56)	21 (0-38)	26.5 (0-56)	22 (0-56)	-0.204	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

r=spearman korelasyon katsayısı (TGA parametrelerinin başlangıç değerleri ile PELOD skoru arasındaki ilişkiyi göstermekte).

AD=p>0.05, Anlamlı değil.

Tablo 16. TEG parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve tutulan organ sayısı ile ilişkisi.

TEG parametreleri	Normal	Başlangıç	1.gün	2.gün	3.gün	İyileşme	r	p
TEG-R, dakika	3-8 dakika	6.85 (3-120)	6.85 (2.7-116.3)	6.35 (2.1-57.8)	6.1 (3.1-136.7)	5.9 (3.4-35.8)	0.344	AD
TEG-K, dakika	1-3 dakika	2.1 (1.0-9.9)	1.6 (1.1-33.1)	1.3 (1.1-9.5)	2.2 (1.2-32.5)	1.4 (0.8-2.1)	0.375	AD
TEG-alfa açısı, derece	55-78 derece	60.4 (7.9-74.9)	66.8 (6.0-74.0)	70.8 (3.7-75.5)	60.9 (7.0-74.1)	67.0 (3.0-76.7)	-0.363	AD
TEG-MA, milimetre	51-69 milimetre	57.9 (8.5-74.6)	60.9 (12.4-72.3)	63.1 (6.0-73.8)	54.8 (25.8-79.4)	63.8 (3.8-69.8)	-0.465	0.022

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

r=spearman korelasyon katsayısı (TEG parametrelerinin başlangıç değerleri ile tutulan organ sayısı arasındaki ilişkiyi göstermekte).

AD=p>0.05, Anlamlı değil.

Tablo 17. TGA parametrelerinin izlem sürecinde değişimi ve tutulan organ sayısı ile ilişkisi.

TGA parametreleri	Başlangıç	1.gün	2.gün	3.gün	İyileşme	r	p
TGA-lagtime, dakika	6.0 (0-39.7)	6.0 (0-20.0)	5.67 (0-13)	7.5 (0-30.3)	5.0 (0-12.3)	-0.011	AD
TGA-ETP, nM-dakika	818 (0-2401)	997 (0-2013)	1141 (0-2184)	492 (0-2565)	1082 (0-1957)	-0.477	0.016
TGA-pik, nM	208.1 (0-650)	211.9 (0-378.5)	196.7 (0-411.3)	98.3 (0-437.7)	260.7 (0-393.4)	-0.615	0.001
TGA-pik zamanı, dakika	8.67 (0-56.3)	8.67 (0-32.3)	8.33 (0-15)	10.17 (0-57)	7.67 (0-15.67)	0.075	AD
TGA-kuyruk, dakika	25 (0-56)	25.5 (0-56)	21 (0-38)	26.5 (0-56)	22 (0-56)	-0.159	AD

Değerler ortanca(minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

r=spearman korelasyon katsayısı (TGA parametrelerinin başlangıç değerleri ile tutulan organ sayısı arasındaki ilişkiyi göstermekte).

AD=p>0.05, Anlamlı değil.

Hastaların tutulan organ sayısı arttıkça TEG-MA, TGA-ETP, TGA-pik değerlerinde istatistiksel anlamlı düşme izlendi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.465, -0.477, -0.615 ve p değerleri 0.022, 0.016, 0.001) (Tablo 16 ve tablo 17).

Hastaların tutulan organ sayısı ile PZ, INR, APTZ değerlerindeki ve klinik sepsis ağırlık düzeyindeki artış istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları 0.665, 0.664, 0.546, 0.716 ve p değerleri <0.001, <0.001, 0.005, <0.001).

Hastaların lökosit sayısı azaldıkça TEG-R, TEG-K değerlerinde istatistiksel anlamlı artış izlendi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.515, -0.538 ve p değerleri 0.008, 0.008).

Hastaların lökosit sayısındaki azalma ile TEG-alfa açısı, TEG-MA değerleri ve trombosit sayısındaki azalma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları 0.608, 0.583, 0.642 ve p değerleri 0.002, 0.003, 0.001).

Hastaların trombosit sayısı azaldıkça TEG-R, TEG-K, CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı artış izlendi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.528, -0.805, -0.525 ve p değerleri 0.007, <0.001, 0.007).

Hastaların trombosit sayısındaki azalma ile TEG-alfa açısı, TEG-MA değerlerindeki azalma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları 0.743, 0.791 ve p değerleri <0.001, <0.001).

Hastaların laktik asit değerlerindeki artış TGA-pik değerlerindeki azalma ile istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı -0.427 ve p değeri 0.033).

Hastaların laktik asit değerlerindeki artış ile APTZ değerlerindeki artış istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı 0.398 ve p değeri 0.049).

Hastaların PZ değerlerindeki artış ile TGA-ETP değerlerindeki azalma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı -0.401 ve p değeri 0.047).

Hastaların INR değerlerindeki artış ile TGA-ETP ve TGA-pik değerlerindeki azalma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.404, -0.399 ve p değerleri 0.045, 0.048).

Hastaların APTZ değerlerindeki artış ile TEG-R değerlerindeki artış istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı 0.525 ve p değeri 0.007).

Hastaların APTZ değerlerindeki artış ile TEG-alfa açısı, TGA-ETP, TGA-pik değerlerindeki azalma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.476, -0.413, -0.664 ve p değerleri 0.019, 0.040, <0.001).

Hastaların klinik sepsisin ağırlık düzeyi arttıkça TGA-pik değerlerinde, yoğun bakımda kalma ve hastanede kalma sürelerinde istatistiksel anlamlı düşme izlendi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.438, -0.509, -0.465 ve p değerleri 0.029, 0.009, 0.019).

Hastaların klinik sepsisin ağırlık düzeyindeki artış ile PZ, INR, APTZ değerlerindeki artma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları 0.554, 0.560, 0.474 ve p değerleri 0.004, 0.004, 0.017).

Hastaların PELOD skorundaki artış ile TEG-K değerindeki artma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı 0.526 ve p değeri 0.010).

Hastaların PELOD skorundaki artış ile TEG-alfa açısı, TEG-MA, TGA-ETP, TGA-pik değerlerindeki azalma istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (sırasıyla korelasyon katsayıları -0.468, -0.607, -0.498, -0.554 ve p değerleri 0.021, 0.002, 0.011, 0.004) (Tablo 14 ve tablo 15).

5.TARTIŞMA:

Sepsis çocukluk çağında sık hastaneye yatış nedenidir ve yoğun bakım hastalarının tanıları arasında önemli bir yer tutar (22). Sepsiste hemodinamik instabilite, hipotansiyon, vasküler permeabilitede artış, ağır olgularda yaygın damar içi pıhtılaşması iyi bilinen klinik sonuçlardır (35,36,37,38). Yaygın damar içi pıhtılaşması koagülasyon sisteminin aktivasyonuna aşırı trombin oluşumu ile pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketimine neden olur (39). Fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi ve dolaşımdaki fibrinojen düzeyinin düşmesi, yaygın damar içi pıhtılaşmasındaki ana olaylardan biridir. Tüm bu olayların sonucunda ciddi kanamalar olabilir. Damar içi pıhtılaşması geliştiğinde organ disfonksiyon riski ortaya çıkar ve klinik çoklu organ yetmezliğine ilerler. Yaygın damar içi pıhtılaşması geliştiren sepsisli hastalarda mortalite artar (40,41,42,43,44,45).

Yapılmış olan sepsis çalışmalarında koagülasyon sisteminin ayrıntılı değerlendirilmesi nadirdir (46,47). Bu çalışmada yoğun bakımda izlenmekte olan sepsisli çocuk hastalarda TGA ile trombin oluşumu ve TEG ile genel koagülasyon sistemi değerlendirmesinin sepsis tablosunun ağırlığı, organ yetmezlik sayısı ile ilişki gösterip göstermediğini saptamak; rutin koagülasyon testleri yanında TEG ve TGA kullanımının pratik faydasının olup olmayacağını görmek hedeflendi. Bu nedenle hastalarda organ yetmezlik skoru ile günlük değerlendirme yapıldı, hastaların klinik durumları fizik muayene bulguları ve tedaviye yanıtlarına göre derecelendirildi. Hastalarda organ yetmezliklerinin değerlendirilmesinde PELOD skorlama sistemi (33) kullanıldı. Tüm hastalarda PELOD skorlaması ile elde edilen sonuçlar değerlendirilip ortanca değer olan 10 skorundan daha düşük değere sahip olanlar ile 10'dan daha yüksek değere sahip olan hastalar iki ayrı grup olarak değerlendirildi. Benzer şekilde hastaların klinik sepsis tablolarının SIRS ve sepsis şeklinde olması hafif; ağır sepsis, septik şok ve refrakter septik şok olması da ağır klinik sepsis olarak tanımlandı. Bu iki grup arasındaki farklar değerlendirildi. Ayrıca hastalarda yetmezlik gösteren organ sayıları 1 ve 2

olanlar ile 3 ve daha fazla organ tutulumu gösterenler 2 ayrı grup olarak tanımlandı ve 2 grubun sonuçları ve klinik özellikleri karşılaştırıldı.

Tromboelastografi (TEG) fibrin polimerizasyonu ile ilişkili viskoelastik değişikliklerin ölçümüyle oluşan bir eğriyi tanımlar. TEG pıhtının oluşumu ve ardından erimesini gösteren bir grafik çizer (46). Burada ne kadar kısa pıhtı oluşum zamanı (TEG-R zamanı) varsa pıhtılaşmanın o kadar hızlı başladığı; ne kadar büyük bir TEG- α açısı varsa o kadar hızla oluşan pıhtı varlığını ifade eder. TEG-MA oluşan en büyük pıhtı dayanıklılığını gösterir. Kısalmış TEG-R zamanı, artmış TEG- α açısı hiperkoagülabiliteye işaret ederken, uzamış TEG-R zamanı, küçük TEG- α açısı ve azalmış TEG-MA aşırı artmış bir fibrinolitik aktiviteyi veya koagülasyon sisteminin yeterince fonksiyon göremediğini gösterir (49).

İlk tanımlandığı tarih olan 1948'den itibaren TEG klinikte kullanılmaya başlanmış, günümüzdeki teknolojinin 1996'da geliştirilmesinden sonra bazı cerrahilerde özellikle aranılan bir test olmuştur. (26) Karaciğer ve kardiyak cerrahilerde çok fazla kan kaybı olabilir ve hemostatik sistemde çok ciddi sıkıntılar ortaya çıkabilir. Bu nedenle karaciğere yönelik cerrahi uygulamalarda ve özellikle karaciğer nakillerinde, kardiyak cerrahilerde hasta başında sonuç alabilme olanağı ve hastanın koagülasyon veya kanamaya eğiliminin net bir şekilde anında değerlendirilmesini mümkün kılması nedenleriyle tercih edilmiştir ve halen de kullanılmaktadır (49,50,51,52,53,54).

Biz de sıklıkla trombosit, taze donmuş plazma kullanımının gerektiği sepsis tanısıyla izlenen çocuk yoğun bakım hastalarının yönetiminde TEG ile değerlendirmenin rutin kullanımının bir avantaj yaratabileceğini düşündük. Çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen ve sepsis tanısı alan olgular üzerinde prospektif, longitudinal bir kohort çalışmasını planladık.

Bu çalışmada hiçbir hasta ciddi bir kanama sorunu yaşamadı ve tromboz geliştirmede, hiçbir hasta yaygın damar içi pıhtılaşması tablosuna girmedi. Sonuçlarımız hastalığın klinik ağırlığı ve organ yetmezlik sayısının

artması ile TEG- α açısının küçüldüğünü, TEG-R değerinin uzadığını ve TEG-MA değerinin de düştüğünü gösterdi. Hastaların rutin olarak yapılmış PZ, INR, APTZ testleri de klinik ağır hastalarda daha yüksek olarak saptandı. Ancak burada TEG'in özellikle faydası bütüncül olarak hem primer hem de sekonder hemostazın değerlendirilmesi için bilgi veriyor olması ve bu bilginin başka hiçbir testin tek başına kullanımı ile sağlanamaması ile ilişkilidir.

Trombin, koagülasyon kaskadında santral rol oynayan bir enzimdir. Trombin oluşturabilme kapasitesi diğer geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında o kişinin hipo veya hiperkoagülabl fenotipiyle yakın ilişki gösterir (55,56). Olası ilişki ve trombin oluşumunun ölçümünde günümüzdeki teknik ilerlemeler hem yöntemle ilgiyi artırmış hem de ticari olarak ulaşılabilir ölçüm tekniklerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Bizim de çalışmamızda kullandığımız flurojenik ölçüm tekniği aynı laboratuvar için kabul edilebilir değişkenlik göstermekteyken laboratuvarlar arasında anlamlı farklılıklara yol açabilmektedir. Bu da çalışmaların birbirleri ile karşılaştırılmasında sıkıntı yaratabilmektedir. Kişiler arasında da trombin oluşumu çok farklar gösterebilmektedir. Ancak test, antikoagülan tedavi alan ya da kanama sorunu olan hastanın hemostatik sisteminin genel bir şekilde görülmesini sağlayacak ve devamlı izleminin sürdürülmesinde kullanılacak bir yöntem olma özelliğine sahiptir. Ancak halen standardizasyonunda bazı problemler bulunmaktadır.

Benzer şekilde trombin oluşumunun ölçümü, TGA, otomatik olarak yapılabilmekte ve sonuçta trombin oluşum hızı ve miktarını gösteren bir eğri elde olunmaktadır. TGA'nın klinik kullanımı kanamalı hastalıkların izleminde önemli görünmektedir. Hemofili, inhibitörlü hemofili hastaları, von Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozuklukları gibi doğumsal kanama bozukluklarında ve warfarin, heparin gibi antikoagülan maddelerin kullanımında bilgi vermektedir. Warfarin kullanan hastalarda TGA-ETP değerleri ile INR arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (59,58). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da TGA-ETP değerleri ile INR değerleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı. Hastalarda yetmezlik gösteren organ

sayısındaki artış TGA parametrelerinden pik zamanı ile pozitif diğer parametrelerin tamamıyla ise negatif bir korelasyon göstermekteydi. Ancak tüm parametreler içinde sadece TGA-ETP ve TGA-pik değerleri ile olan ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçların yorumu hastalarda organ yetmezlik sayısı arttıkça trombin oluşum hızının düştüğü ve oluşan trombin miktarının azaldığı şeklinde yapılabilir.

PELOD skorlarında artış da TGA parametreleri üzerinde benzer etkiyi göstermekteydi. TGA-ETP ve TGA-pik değerleri ile PELOD skoru arasında negatif anlamlı bir ilişki vardı. Yani hastaların PELOD skorları arttıkça trombin oluşma hızı azalmakta, oluşan trombin miktarı düşmektedir.

Hastaların PELOD skorlarıyla TEG parametrelerinden TEG-K arasında pozitif; TEG- α açısı derecesi, TEG-MA değerleri arasındaysa negatif anlamlı korelasyon saptandı. Yani hastaların PELOD skorları arttıkça pıhtının oluşum süresi uzamakta, pıhtı oluşmaya başladıktan sonra pıhtı miktarının artış hızı ve ulaşılan en yüksek pıhtı miktarı azalmaktadır. Disfonksiyon gösteren organ sayısı ile de TEG parametrelerinden TEG-MA arasında istatistiksel anlamlı bir negatif korelasyon bulunmaktaydı. Bu da oluşan en yüksek pıhtı miktarının tutulan organ sayısının artmasıyla belirgin bir düşme gösterdiğini ortaya koymaktaydı.

Hastaların başlangıçta yapılan testleriyle sepsis süreci ve iyileşme dönemlerinde yapılan test sonuçları arasında her ne kadar istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmasa da izlem süreci ve iyilik halinde TEG-R ve TEG-K ortanca değerlerinde azalma, TEG- α açısı derecesi ve TEG-MA ortanca değerlerinde artış vardı. Bu durum hastalarda sepsis tablosunun gerilemesi ile fibrin oluşmasının daha hızlı gerçekleştiğini, hastaların daha fazla pıhtı oluşturabildiğini yani kanama eğilimlerinin gerilediğini göstermektedir. Ancak bu değişikliklerin istatistiksel anlam taşıyor olması hasta sayısındaki yetersizlik ile ilişkili olabilir.

Literatürde TEG'in rutin kullanımında nasıl faydalı olabileceğini araştırmaya yönelik az sayıda çalışma farklı hasta gruplarında, özellikle

doğumsal kanama problemi olan hemofili ve inhibitörlü hemofili hastalarında ya da bazı cerrahi hastalarında düzenlenmiştir (49,50,51,52,53,54). Ancak sepsisli hastalarda bu testin kullanıldığı sadece bir çalışma vardır ve erişkinler üzerinde yapılmıştır (59). Erişkin yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı alan 18 yaş üzeri 30 hastanın dahil edildiği bu çalışmada tromboelastometri, bir diğer fluorojenik metod olan ROTEM®, kullanılmıştır. Hastaların organ disfonksiyonlarının derecelendirilmesi amacıyla Sequential Organ Failure Assesment II (SOFA) skora sistemi kullanılmıştır. Hastalar başvurudan sonra 12 saat aralarla ilk 48 saat süresince ve çıkış anında tromboelastometri ile değerlendirilmiş, organ yetmezlikleri skorlanmıştır. Bu hastaların çalışma süresince ROTEM® değişkenleri normal sınırlarda kalmış, herhangi bir kanama problemi yaşanmamıştır. Yoğun bakım ünitesinden çıkarken hastaların organ disfonksiyonlarındaki düzelmeye kısalmış koagülasyon zamanı, hızlanmış pıhtı oluşumu ve oluşan pıhtının dayanıklılığında artış ile birliktelik göstermiş ve bu değerler başlangıçtaki değerlerden anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hastalığın ağırlık düzeyinin artması ile ROTEM® değişkenlerinde gözlenen farklılık daha çarpıcı olmuştur (59). Bu sonuçlar bizim hasta grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar ile çok benzerdir.

Koagülasyon sisteminde aktivasyon sepsiste tanımlanmış bir durumdur (60,61,62,63). Ancak çalışmamıza katılan hastalarda koagülasyon sisteminin aktive olduğunu düşündüren bir laboratuvar bulgusuna rastlanmamış, pıhtı oluşumunda hızlanma veya oluşan pıhtının dayanıklılığında artış dikkat çekmemiştir. Daha önce erişkin sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada sepsis ağırlığındaki artış ile uzamış koagülasyon zamanı birlikteliği gösterilmiştir (59). Bu da koagülasyon faktörlerinin aktivitesinin artmış tüketimle düştüğünü göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da hastalarda kanama eğiliminin hastalık ağırlığı ile artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum henüz klinik olarak gözlenebilen yaygın damar içi pıhtılaşması sendromuna yol açmamış bir tüketimle ilişkili olabilir. Ancak çoklu organ yetmezliği bulunan yüksek PELOD

skorlu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun etkisi ile koagülasyon faktörlerinin sentezlerinin azalması da olaya katkıda bulunabilir.

Burada sunulan çalışma prospektif, longitudinal, kohort çalışması olup yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olan sepsisli çocuk hastalarda TEG ve TGA'nın birlikte kullanıldığı ve sonuçların klinik bulgularla beraber değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmanın en önemli kısıtlayıcı tarafı hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmaya katılan hasta sayısı 25 olup istatistiksel değerlendirmede yetersizliğe sebep oluşturmuş olabilir. Ancak yoğun bakım ünitesinde yatan ve ciddi hastalığı bulunan bu hastalarda tüm kan örnekleri santral venöz kateter veya arterial kateterden alınırken koagülasyonun değerlendirilmesinde kullanılan TEG ve TGA diğer koagülasyon testleri ile birlikte periferik venlerden ayrıca bir girişimde bulunarak alınmıştır. Bu durumun hasta konforunu bozucu etkisi hastaların çalışmaya katılımını olumsuz etkilemiştir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı özelliği hematolojik maligniteli, kemik iliği nakli uygulanmış ve bu nedenle de beyaz kan hücre ve trombosit sayıları sepsis dışı bir nedenden dolayı düşüklük gösterme olasılığı yüksek hastaların çalışmamızda önemli bir hasta grubunu oluşturmasıdır. Ancak tüm pratikte ve çalışma sürecinde yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların önemli bir bölümünü bu hastalar oluşturmuştur. Ayrıca bu hastaların kanama ve tromboz sorunlarının diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha belirgin olması, daha fazla eritrosit ve trombosit gereksinimi göstermeleri TEG ve TGA ile değerlendirmenin özellikle bu grup hastalarda daha fazla klinik yarar sağlayabileceğini düşündürmüştür. Belki sadece hematolojik maligniteli / kemik iliği nakli uygulanan daha homojen hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmanın planlanması ile bu grup hastalar için daha faydalı bilgi sağlanabilir. Biz hastaların yoğun bakım ünitesinde izleminde günlük takip açısından özellikle hızlı sonuç eldesinin mümkün olması nedeniyle TEG ile değerlendirmenin uygun ve yararlı olduğunu düşünüyoruz.

Bir diğerk kısıtlayıcı yönü ise sağlıklı kontrol grubu kullanmamış olmamız ve TEG ve TGA değerlerini referans olarak verilmiş değerlerle karşılaştırmamızdır.

Aynı yaş grubunda aynı klinik bulgulara sahip hastalardan oluşan daha fazla sayıda hasta populasyonunda hastaların risk faktörleri göze alınarak sağlıklı kontrol grubu ile tekrar değerlendirilmesi konu hakkında ayrıntılı bilgi edinilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak; yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı alan, bilinen bir kanama ve tromboz öyküsü olmayan çocuklarda prospektif olarak yapılmış bu çalışma, hastaların organ disfonksiyonları arttıkça pıhtı oluşmasının geciktiğini, oluşan pıhtının miktar ve dayanıklılığın azaldığını göstermiştir. Ancak rutin olarak kullanılan koagülasyon testleri ile karşılaştırıldığında sepsisli çocukların yoğun bakım ünitesindeki kritik süreçlerinin izleminde herhangi bir üstünlük sağlamamıştır. Kanamayı tanımlasa da hiçbir hastada başlangıç dönemi sepsisinde görmeyi beklediğimiz hiperkoagülabl tablonun tanımlanamamış olması teknik açıdan önemli bir sıkıntıdır.

ÖZET

Amaç: Sepsisli hastalarda çoklu organ yetmezliğinin ön görülmesinde koagülasyon sisteminin rutin tetkiklerine (Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen gibi) ek olarak Tromboelastografi (TEG) ve Trombin generasyon testi (TGA) testlerinin rollerini ortaya koymayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne sepsis tanısı ile kabul edilen veya ünitelerde izlemi sırasında sepsis tanısı alan, 4 ay-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların organ yetmezlikleri günlük PELOD (Peadiatric Logistic Organ Dysfunction) skoru ile değerlendirildi. Hastaların sepsis tanısı almasından sonraki ilk 3 saat içinde TEG ve TGA ile değerlendirilmek üzere kan örnekleri alındı. Bu laboratuvar ve klinik değerlendirme her hasta için sepsis bulguları kaybolursa da en az 3 gün, sepsis bulgularının devam ettiği durumlarda ise 5 gün süreyle her 24 saatte 1 tekrarlandı. Aynı değerlendirmeler hastaların iyileşmesi ve sepsis bulgularının tamamen kaybolması halinde tekrarlandı.

Bulgular: Ağır sepsis, septik şok ve refrakter septik şok tablosundaki hastaların TEG-MA değerleri; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsis tablosundaki hastaların değerlerinden anlamlı düşük saptandı. PELOD skoru >10 olan hastaların PZ, INR, TEG-K değerleri; PELOD skoru ≤10 olan hastaların değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı. PELOD skoru >10 olan hastaların TEG-MA, TGA-pik değerleri; PELOD skoru ≤10 olan hastaların değerlerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastaların PELOD skorundaki artış ile TEG-α açısı, TEG-MA, TGA-ETP, TGA-pik değerlerindeki azalma arasında anlamlı korelasyon saptandı. Çoklu organ yetmezliği (>2) olan hastaların TEG-MA, TGA-ETP, TGA-pik değerleri; 1 veya 2 organ yetmezliği olan hastaların değerlerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı alan, bilinen bir kanama ve tromboz öyküsü olmayan çocuklarda prospektif olarak yapılmış bu çalışmada, hastaların organ disfonksiyonları arttıkça pıhtı oluşmasının geciktiği, oluşan pıhtının miktar ve dayanıklılığının azaldığı gösterildi. Ancak rutin olarak kullanılan koagülasyon testleri (PZ, APTZ, INR) ile karşılaştırıldığında sepsisli çocukların yoğun bakım ünitesindeki kritik süreçlerinin izleminde herhangi bir üstünlüğün olmadığı düşünüldü.

Summary

Aim: We aimed to evaluate the roles of Thromboelastography (TEG) and Thrombin Generation Assay (TGA) tests for prediction of multi-organ failure in the pediatric patients with sepsis.

Patients and Methods: This study was conducted in the Pediatric Intensive Care Unit of Ege University Children's Hospital. Patients between the ages of 4 months to 18 years, who were admitted with the diagnosis of sepsis or who were diagnosed with sepsis while being admitted for different diseases were enrolled in to this prospective study. PELOD (Peadiatric Logistic Organ Dysfunction) score system was used to assess the organ dysfunction status of the study patients on a daily basis. Blood samples were collected from all patients enrolled in the study within the first 3 hours of sepsis diagnoses. Consecutive blood samples were obtained daily for at least three days in patients whose symptoms resolve and at least for 5 days in patients with persistent symptoms. The same evaluations were repeated after full recovery of the sepsis symptoms.

Results: TEG-MA values of patients with severe sepsis, septic shock and refractory septic shock were significantly lower than the patients with SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) or sepsis. Patients with PELOD scores >10 , had significantly higher PT, INR and TEG-K values and significantly lower TEG-MA, TGA-peak values compared to patients with PELOD scores ≤ 10 . Increased PELOD scores were correlated with the decreased TEG- α angle, TEG-MA, TGA-ETP and TGA-peak values. Patients with multi-organ failure (> 2 organ failure at least) had significantly lower TEG-MA, TGA-ETP and TGA-peak values compared to patients with one or two organ failure.

Conclusion: In this prospective study accomplished in the pediatric intensive care patients with sepsis who did not have any history of bleeding or thrombotic disorder, clot formation was delayed, amount and strength of cloth was decreased with the increased number of organ failure.

KAYNAKLAR

1. Philip Lanzkowsky. Disorders of Coagulation. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition, New York, 2005; 295 -322.
2. Hoffman MH, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Hemost 2001; 85: 958 -65.
3. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst : Pathophysiology of sepsis and MOF Chapter 146 p.1249 in Texbook of Critical Care 5th Ed. 2005.
4. Kurt C: Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik, "Güncel Bilgiler Işığında Sepsis", İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri sempozyum Dizisi No.51, s.17-26, İstanbul (2006).
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine: Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, Crit Care Med 1992;20:864-74.
6. Balk RA: Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations, Crit Care Clin 2000;16(2):179-92.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, Crit Care Med 2003;31(4):1250-6.
8. Alhan E: Sepsiste tanı ve klinik, Çocuk Enfeksiyon Derg 2007;1(Özel sayı 1):66-72.
9. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, N Engl J Med 1987;317(11):653-8.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International Consensus Conference on Pediatrics sepsis, Pediatr Crit Care Med 2005;6(1):2-8.
11. Karaböcüoğlu M: Yenidoğan sonrası çocuklarda sepsis değerlendirme ve tedavi, 3. Uludağ Pediatri Kış Kongresi 2007, Kongre özet kitabı, Güncel Pediatri 007;5: 132-7.
12. Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araujo S, Falcao AL, Terzi RG: Multiple organ failure in septic patients, Braz J Infect Dis 2001;5(3):103-10.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1644-1655.

14. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference Mitchell M. Levy, Mitchell P. Fink, John C. Marshall, Edward Abraham, Derek Angus, Deborah Cook, Jonathan Cohen, Steven M. Opal, Jean-Louis Vincent, Graham Ramsay, Crit Care Med 2003 Vol. 31, No.4, 125-1256.
15. Koscove EM. Sepsis and septic shock. Brillman JC, Quenzer RW(eds). Infectious Disease in Emergency Medicine. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998:129-146.
16. Bone RC. The Pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991; 115:457-469.
17. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med 1998; 26:2078-2086.
18. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock; A review of experimental approaches. Clin Infect Dis 1995; 20:143-158.
19. Worthley L. L. G. Shock; A Review of pathophysiology and management. Part II Critical Care and Resuscitation 2000; 2:66-84.
20. Hanna FH. Sepsis and septic shock. Top Emerg Med 2003; 25:158-165.
21. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Med 2001; 29:1303-1310.
22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546-1554.
23. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohenn J (eds). Infectious Diseases. Mosby, London, 1999, pp:1-14.
24. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and managment. Med Clin North America 1994; 28:511-543.
25. Young LS. Sepsis syndrome. In; Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York 1995, pp.690-705.
26. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thromb-elastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin Wochenscgr 1948;26: 577 -583.
27. Wenker O, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E. Thrombelastography. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; 1: N3. Available at: <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N3/teq.htm>. Published 1 July, 1997; last updated 28 January 1999.

28. Hemker HC, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 4 -15.
29. Turecek PL, Varadi K, Keil B et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 16 -22.
30. Hemker HC, et al. The Calibrated Automated Thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32: 249 -253.
31. Van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *British Journal of Haematology* 2008;142:889 -903.
32. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care* 2005;6(1):2-8. 2005, Lippincott Williams and Wilkins
33. S Leteurtre, A Martinot and A Duhamel, *et al.* Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies.. *Med Decis Making*, 19 (1999); pp. 399–410.
34. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support pediatric and neonatal patients with septic shock. *Crit Care Med* 2002;30 (6):1365-1378.
35. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005;33:341–348. doi: 10.1097/01.CCM.0000153520.31562.48.
36. Dixon B. The role of microvascular thrombosis in sepsis. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:619–629.
37. Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 1995;23:1835–1842. doi: 10.1097/00003246-199511000-00009.
38. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest*. 2005;128:2864–2875. doi: 10.1378/chest.128.4.2864.
39. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341:586–592. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.

40. Rocha E, Paramo JA, Montes R, Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management. *Haematologica*. 1998;83:1024–1037.
41. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001;345:408–416. doi: 10.1056/NEJM200108093450603.
42. Ueno H, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K. Coagulation/fibrinolysis abnormality and vascular endothelial damage in the pathogenesis of thrombocytopenic multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2002;30:2242–2248. doi: 10.1097/00003246-200210000-00011.
43. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, Beale R, Svoboda P, Laterre PF, Simon S, Light B, Spapen H, Stone J, Seibert A, Peckelsen C, De Deyne C, Postier R, Pettilä V, Artigas A, Percell SR, Shu V, Zwingelstein C, Tobias J, Poole L, Stolzenbach JC, Creasey AA., OPTIMIST Trial Study Group Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:238–247. doi: 10.1001/jama.290.2.238.
44. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, Sundin DP, Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1924–1933. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00955.x.
45. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:663–672. doi: 10.1007/s001340050642.
46. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006;4:90–97. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x.
47. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial

plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24:663–672. doi: 10.1007/s001340050642.

48. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol.* 2005;27:81–90. doi: 10.1111/j.1365-2257.2005.00681.x.
49. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007;5:289–295. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02319.x.
50. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med.* 2006;16:31–39. doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00645.x.
51. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg.* 2007;105:905–917. doi:10.1213/01.ane.0000280481.18570.27. table of contents.
52. Kang Y., Marquez D., Lewis J., Bontempo F., Shaw B., Starzl T. & Winter P. (1985) Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia* 64, 888–896.
53. Spiess B., Gilles B., Chandler W. & Verrier E. (1995) Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 9,168–173.
54. Shore-Lesserson L., Manspeizer H., DePerio M., Francis S., Vela-Cantos F. & Ergin M. (1999) Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 88, 312–319.
55. Chantarangkul V, et al. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica* 2003; 88: 547 -554.
56. Butenas, S., van't Veer, C. & Mann, K.G. (1999) 'Normal' thrombin generation. *Blood*, 94, 2169-2178.

57. Jackson, C.M., Esnouf, M.P. & Lindahl, T.L. (2003). A critical evaluation of the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 33, 43-51.
58. Altman, R., Scazzioia, A., Herrea, L. & Gonzalez, C. (2007). Relationship between thrombin generation and international normalized ratio in patients receiving oral vitamin K antagonist therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 1552-1569.
59. Fritz Daudel, Ulf Kessler, Hélène Folly, Jasmin S Lienert, Jukka Takala, and Stephan M Jakob, Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009; 13(2): R42. Published online 2009 March 30. doi: [10.1186/cc7765](https://doi.org/10.1186/cc7765)
60. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, Quehenberger P, Jilma B. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost*. 2006;4:411–416. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01715.x.
61. Zacharowski K, Sucker C, Zacharowski P, Hartmann M. Thrombelastography for the monitoring of lipopolysaccharide induced activation of coagulation. *Thromb Haemost*. 2006;95:557–561.
62. Grant HW, Hadley GP. Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography. *Pediatr Surg Int*. 1997;12:289–292. doi: 10.1007/BF01372152.
63. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, Baglin T, Findlay GP. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol*. 2006;135:220–227. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06281.x.

EKLER

OLGU NO	tanı anındaki yaş(ay)	primer tanı	PELOD başlangıç	PELOD 1.gün	PELOD 2.gün	PELOD 3.gün	PELOD iyileşme	Tutulmuş organ sayısı
01	173	Sağlıklı	1	1	1	2	1	1
02	36	mikroskopik PAN	1	2	2	.	0	2
03	67	aplastik anemi, KİT	10	10	.	.	12	3
04	150	JIA, ARDS	11	.	.	21	.	4
05	11	alağülle send, ASD, epilepsi	13	14	22	1	0	5
06	24	TOF, Kronik ac hastalığı	1	1	1	.	1	1
07	7	ASD, pnömoni	12	21	.	.	10	4
08	5	nörometabolik hastalık	23	.	.	12	1	5
09	104	myastenia gravis	2	1	11	.	0	3
10	116	talasemi major, KİT	22	12	11	.	0	5
11	19	ALL	11	.	.	.	1	2
12	4	osteopetrozis, KİT	12	12	12	2	1	4
13	28	AML, ARDS	23	13	22	23	.	5
14	170	ALL, KİT	33	32	43	.	.	6
15	103	aplastik anemi	11	11	.	10	.	2
16	156	sağlıklı	0	0	1	.	0	1
17	6	SCID	21	3
18	90	dermatomyozit	1	1	.	.	1	1
19	75	int gama res defekti, KİT	32	5
20	192	preb cell ALL	11	10	1	1	0	2
21	12	truncus arteriosus tip4	1	2	1	.	1	2
22	126	ALL RELAPS	10	1
23	168	dilate KMP	10	.	.	10	.	1
24	197	AML, KİT, hemorajik sistit	21	30	20	21	.	5
25	64	beyin tm, pnömoni	1	1	1	1	.	1

OLGU NO	lökosit başlangıç/mm3	lökosit 1.gün/mm3	lökosit 2.gün/mm3	lökosit 3.gün/mm3	lökosit iyileşme/mm3	trombosit başlangıç/mm3	trombosit 1.gün/mm3	trombosit 2.gün/mm3	trombosit 3.gün/mm3	trombosit iyileşme/mm3
01	15600	10000	9460	10600	8190	283000	282000	301000	289000	398000
02	7180	3360	1830		4760	235000	224000	264000		196000
03	67	197			1240	32600	53700			26700
04	6240			21900		367000			64100	
05	32400	16400	13700	12600	20500	86600	40400	181000	134000	420000
06	9040	7430	8370		8940	200000	208000	305000		442000
07	19400	8660			11600	251000	179000			489000
08	2990			4130	4430	39400			75100	144000
09	20900	16000	14500		7170	291000	246000	195000		390000
10	19000	27600	25600		19200	194000	122000	93300		187000
11	150				1750	39000				24200
12	376	560	1330	2320	2630	30000	16700	26400	27200	33800
13	83	91	99	267		13300	13200	34000	72000	
14	11600	17600	5040			28000	54300	32800		
15	377	275		134		41800	81200		50200	
16	32500	26700	19500		18100	75200	93900	103000		192000
17	9160					105000				
18	12800	12000			14700	350000	374000			402000
19	1250					46600				
20	144	538	1920	3860	13900	61900	31600	50000	33300	160000
21	4930	14700	12000		12800	85600	194000	160000		213000
22	212					32300				
23	7560			12700		83200			136000	
24	173	315	257	403		43000	39700	30600	23800	
25	10900	10200	9800	12000		290000	317000	326000	378000	

OLGU NO	CRP başlangıç(mg/dl)	CRP 1.gün (mg/dl)	CRP 2.gün(mg/dl)	CRP 3.gün (mg/dl)	CRP iyileşme(mg/dl)	Laktik asit başlangıç(mmol/L)	laktik asit 1.gün(mmol/L)	laktik asit 2.gün (mmol/L)	laktik asit 3.gün(mmol/L)	laktik asit iyileşme (mmol/L)
01	6,9	12,6	5,7	1,7	0,1	0,92	1,09	0,89	0,65	0,52
02	6,8	7,2	23,7		4,5	1,72	1,28	0,92		0,76
03	38,9	39,4			8,8	0,53	0,09			0,94
04	6,6			15,6		1,28			1,66	
05	15,6	29,7	19,5	13,1	2,2	2,72	1,26	1,26	3,26	1,03
06	15,2	10,3	8,1		2	0,79	0,42	0,26		0,59
07	0,7	4,8			0,1	0,44	0,35			1,06
08	0,1			2,5	1,1	1,9			1,87	1,87
09	0,1	8	8,2		1,5	1,39	0,84	1,76		0,69
10	22,4	31,5	26,6		2,18	0,51	0,52	1,06		1,85
11	26,4				32,4	1,64				1,4
12	14,9	15,4	14,3	11,3	5,7	0,76	0,89	1,27	1,39	1,9
13	23,8	22,7	17,9	20,8		2,8	0,51	2,34	1,93	
14	33,6	19,9	26,7			2,41	1,89	1,63		
15	15,3	20,2		23,6		0,85	1,37		1,32	
16	26,1	8,6	4		1,2	1,28	1,44	1,34		1,55
17	7					2,84				
18	5,2	4,6			2,1	1,96	1,12			2,07
19	17,5					1,28				
20	33,7	38,3	21,7	17,2	1,16	0,49	0,92	0,67	0,75	1,25
21	16,2	13,5	7,9		1,9	0,55	1,75	0,71		0,27
22	11,2					1,19				
23	4,5			11,5		0,42			0,74	
24	20,8	22,7	29,5	33,7		1,66	1,59	0,89	1,23	
25	19,5	17,1	21,3	21		0,52	1,01	0,57	0,81	

OLGU NO	PZ başlangıç(sn)	PZ 1.gün (sn)	PZ 2.gün(sn)	PZ 3.gün(sn)	PZ iyileşme(sn)	INR başlangıç	INR 1.gün	INR2.gün	INR 3.gün	INR iyileşme
01	13,7	15,5	14,7	18,1	12,1	1,13	1,27	1,21	1,47	1,01
02	15,7	13,2	13,8		12,4	1,29	1,09	1,14		1,03
03	15,7	15,4			20,9	1,31	1,29			1,68
04	21,7			15,7		1,75			1,29	
05	25,1	17,3	13,1	14,1	12,8	2,1	1,4	1,09	1,16	1,06
06	12,4	13,7	13,5		13,9	1,03	1,13	1,12		1,15
07	19,3	17,9			15	1,56	1,46			1,23
08	37,3			13,7	11,5	3,01			1,13	0,96
09	15,6	15,2	23,2		1,16	1,28	1,25	1,86		1,16
10	18,4	15,8	13,2		12,7	1,49	1,3	1,09		1,05
11	18,5				16,9	1,5				1,38
12	14,2	14	12,3	13,4	13,7	1,17	1,28	1,1	1,11	1,13
13	19	18,1	16,7	19,5		1,54	1,47	1,36	1,58	
14	22,1	11,9	15,2			1,78	0,99	1,25		
15	15,1	13,8		15,7		1,24	1,14		1,29	
16	14,8	15,2	18		15,8	1,24	1,28	1,6		1,3
17	15,4					1,26				
18	10,8	11,6			11,8	0,91	0,97			0,98
19	30					3,07				
20	17,8	16,5	14,1	12,2	13,8	1,45	1,35	1,16	1,02	1,14
21	15,6	19,1	12,4		14,3	1,28	1,55	1,03		1,18
22	13,3					1,1				
23	16,9			16,1		1,38			1,32	
24	11,8	14	14,5	18,4		0,98	1,16	1,19	1,49	
25	13	12,4	12,7	10,9		1,08	1,03	1,05	0,91	

OLGU NO	APTZ başlangıç(sn)	APTZ 1.gün(sn)	APTZ 2.gün(sn)	APTZ 3.gün(sn)	APTZ iyileşme(sn)	YB kalış süresi(gün)	hastanede kalış süresi(gün)
01	27,9	31,9	26,7	28,2	28,2	310	310
02	24,9	21,7	19,9		19	17	91
03	süresiz	58			süresiz	55	164
04	46			28,3		12	40
05	süresiz	36,1	28,5	23,2	süresiz	8	12
06	30,8	31	31,5		26,8	812	798
07	22,4	22,4			26,9	8	16
08	46,6			86	23,1	6	51
09	23	23,8			26,5	8	29
10	34	33,5	27,6		26,6	4	80
11	20,4				30,6	49	211
12	42,1	42	33	28,6	27	29	93
13	40,3	60	32,4	100,6		18	366
14	31,5		25,5			22	67
15	21,7	22,1		25,9		10	107
16	34,8	29	30,9		22,6	5	14
17	83					1	13
18	22,3	17,8			21,5	90	161
19	45					1	1
20	19,8	30,3	24,3	19,2	17,16	2	22
21	26,3	205,4	23,5		28,1	229	235
22	28					1	213
23	19,9			24,7		14	72
24	31,2	28,4	58,7	42,4		10	259
25	25	27,6	29,5	21,1		24	51

OLGU NO	TEGR başlangıç(dk)	TEGR 1.gün(dk)	TEGR 2.gün(dk)	TEGR 3.gün(dk)	TEGR iyileşme(dk)	TEGR başlangıç(dk)	TEGR 1.gün(dk)	TEGR 2.gün(dk)	TEGR 3.gün(dk)	TEGR iyileşme(dk)	TEGR başlangıç(dk)	TEGR 1.gün(dk)	TEGR 2.gün(dk)	TEGR 3.gün(dk)	TEGR iyileşme(dk)
01	3	5,3	4,9	6,1	7,8	1,2	1,4	1,1	1,3	1,8					
02	5,2	6,8	5		4,8	1,2	1,2	1,2		1,3					
03	21,5	12,3			35,8	N/A	4,1			N/A					
04	6,9			6,8		2,2			4,6						
05	8,2	3,3	6,3	4,4	3,4	2	1,7	1,3	1,2	0,8					
06	7,6	6,9	7,1		5,2	1,3	1,3	1,3		0,9					
07	3,4	2,7			4,3	1	1,3			2					
08	6,4			34,7	4,3	6,5			32,5	1,1					
09	5,7	7,9	57,8		5,9	1,8	1,6			1,1					
10	4,7	6,6	5,1		5,5	1,7	1,3	1,8		1,7					
11	7,8				7,8	4,6				1,8					
12	15,7			5,5	4,8	9,9			2,2	N/A					
13	7,1	41,3	5,9	136,7		3,3	22,7	N/A							
14	6,2	6	8,2			2,6	3,7	9,5							
15	7	7,4		6,1		2,3	2,5		2,2						
16	6,1				6,1	2,3				1,8					
17	6,7					2,2									
18	4,9	6,3			6,3	1,1	1,1			1,2					
19	119,7														
20	3,9	49,5	9,3	7,8	8,2	1,8	33,1	2,8	4	1,4					
21	7,6	116,3	2,1		8,8	1,4		1,2		2,1					
22	7					4,1									
23	4,7			4,8		2,1			1,4						
24	8,8	13,3	35,9	9,4		2,6	4,3	N/A	9,4						
25	5,2	5,3	6,4	3,1		1,4	1,4	1,4	1,3						

OLGU NO	TEGA-açı başlangıç(derece)	TEG-açı 1.gün(derece)	TEGaçı 2.gün(derece)	TEG-açı 3.gün(derece)	TEG-açı iyileşme(derece)	TEGA başlangış (mm)	TEGMA 1.gün(mm)	TEGMA 2.gün(mm)	TEGMA 3.gün(mm)	TEGMA iyileşme(mm)i
01	73,3	71	75,5	72,5	62,7	67,7	67,2	71,6	69,4	63,9
02	72,1	73	72,9		71,8	67,5	72,3	71,1		67,2
03	7,9	44,2			3	8,5	57,8			3,8
04	59,8			43,1		57,2			42,6	
05	59,7	65,5	71,6	73,9	76,7	62,8	48,9	68,3	64,6	63,8
06	70,7	70,8	71,5		75,7	67,1	64,3	63,1		69,6
07	74,5	71			62,4	58,7	60,9			63
08	42,3			7	72,7	33,6			25,8	69,4
09	64,2	66,8			74	60,6	68,5			67,8
10	68,8	69,9	64,8		67	63,2	61	58,1		62,2
11	44,7				63,6	41				61,4
12	27,3			62,1	47,6	28,9			52,9	19,3
13	55,4	5,9	44,2			38,6	12,4	18,8		
14	62,5	51	34,6			37,4	37,8	27,7		
15	59,3	61,6		59,7		46	57,3		56,7	
16	60				65,6	58,8				54,9
17	60					51,4				
18	74,9	74			73,3	68,8	68,4			69,6
19										
20	63	8,8	51,9	44,2	70,6	51,1	53,5	56,7	52,9	69,8
21	70,9		74,1		61,1	70,8		67,9		63,4
22	45,3					37,9				
23	60,9			70,3		60,9			71,1	
24	56	43,1	3,7	27,8		56,9	59,6	6	47,4	
25	70,8	70	70,8	74,1		74,6	69,7	73,8	79,4	

OLGU NO	TGA-lagtime başlangıç (dk).	TGA-lagtime 1.gün (dk)	TGA-lagtime 2.gün (dk)	TGA-lagtime 3.gün (dk)	TGA-lagtime iyileşme (dk)	TGA-ETP başlangıç (Nm-dk)	TGA-ETP 1.gün (Nm-dk)	TGA-ETP 2.gün (Nm-dk)	TGA-ETP 3.gün (Nm-dk)	TGA-ETP iyileşme (Nm-dk)
01	7,67	15	8	9,33	12,33	515	565	1348	669	1082
02	14,33	9,67	6,33		4,33	1086	1251	1696		1420
03	25,33	8			0	0	419			0
04	6,33			20,33		334			322	
05	7,67	4,67	12,67	13	6,33	0	2013	1185	559	844
06	7,67	8,67	6		7,33	1180	877	624		651
07	6,33	8,33			4,67	1086	866			1007
08	10,67			30,33	5	503			0	1957
09	4,33	4,67	0		4	1153	1198	0		1473
10	4,67	6	6,67		3,67	1367	1722	1141		1229
11	5				7	1949				1707
12	0	19,67			5,67	0	82			746
13	0	0	0	0		0	0	0	0	
14	39,67	11,67	0			0	208	0		
15	2,67	5,67		5,67		0	1751		2565	
16	6,67	4,67	4,33		3,33	1590	1454	953		974
17	2,67					259				
18	7	5			6	818	1295			1282
19	0					0				
20	12,33	9,33	10,67	5,33	5,33	1548	0	2184	1718	1319
21	5,67	0	5,67		2,67	1652	0	1567		0
22	4					2123				
23	3,33			4,33		0			841	
24	6	6	0	15,33		1163	1117	0	425	
25	4	4	5,33	2,67		2401	1597	1897	0	

OLGU NO	TGA-peak başlangıç(Nm)	TGA-peak 1.gün(Nm).	TGA-peak 2.gün(Nm)	TGA-peak 3.gün(Nm)	TGA-peak iyileşme(Nm)	TGA-peak iyileşme(Nm)	TGA-peak başlangıç(dk)	TGA-peak 1.gün(dk)	TGA-peak 2.gün(dk)	TGA-peak 3.gün(dk)	TGA-peak iyileşme(dk)
01	150,35	79,84	360,04	118,52	81,86	351,34	9,33	18,33	10	12	15,67
02	134,5	335,01	411,35		0		18	12	8,33		6,33
03	1,79	48,96			0		49,67	12			0
04	60,87			20,31			9,33			27,67	
05	191,62	304,8	191,35	78,14	126,25	129,24	10,33	6,67	15	15,67	9,33
06	208,08	109,87	91,12		129,24	294,18	10,33	12	10		9,67
07	213,12	195,04			294,18		8,67	10,33			6,67
08	71,09			2,94	311,3		13,67			57,33	7,67
09	335,05	318,66	0		264,76		6	6,67	0		6,67
10	218,51	224,51	196,75		280,32		7,67	8,67	9,33		5,67
11	213,48				227,57		7,33				9,67
12	0	3,02			125,33		0	32,33			8,67
13	0	0	0	0			0	0	0	0	
14	3,03	14,03	0				56,33	17,33	0		
15	650,5	349,88		437,67			4,33	8		8,33	
16	243,58	268,66	225,09		252,16		8,67	7	6,33		5,33
17	29,62						7,67				
18	214,2	378,48			352,06		9	7			8
19	0						0				
20	232,61	238,26	407,56	332,91	260,73		15	11,33	13	7,67	7,67
21	316,98	0	211,84		393,37		7,67	0	9,67		6,33
22	395,73						6,33				
23	252,79			231,83			5,33			6,33	
24	145,69	199,3	0	46,45			9	8,67	0	19,33	
25	396,04	348,94	266,87	434,05			6,33	6	8	5,33	

OLGU NO	TGA-starttail başlangıç(dk)	TGA-starttail 1.gün(dk)	TGA-starttail 2.gün(dk)	TGA-starttail 3.gün(dk)	TGA-starttail iyileşme(dk)	etken izolasyonu	üreyen etkenler
01	21	42	21	28	56	Var	TTA-H. İnfluenza ve strp. Pneumonia
02	41	22	21		19	Yok	yok
03	0	40			0	Yok	yok
04	24			56		Yok	yok
05	56	37	38	43	32	Var	TTA-ps. Aeruginosa
06	26	39	31		25	Var	İdrar- E. Faecium
07	23	24			16	Var	kan-K. Pnuemonia
08	35			0	22	Yok	yok
09	17	19	0		24	Var	TTA-B. Catarhalis
10	26	34	29		19	Var	kateter- stenotro. Maltophilia
11	43				36	Var	kan-K. Pnuemonia
12	0	56			26	Var	TTA-parainfluenza virus
13	0	0	0	0		Var	kateter-ps. aeruginosa
14	0	56	0			Yok	yok
15	0	25		29		Var	kateter-candida parapsilosis
16	36	26	21		18	Yok	yok
17	29					Var	kan ve kateter-acinetobacter baumannii
18	20	16			18	Var	kan-candida tropicalis
19	0					Var	kan-psa. Aeruginosa
20	36	25	33	25	22	Yok	yok
21	26	0	32		0	Var	İdrar-e. Coli, kan-ent. Cloaceium, TTA- staf. Aer
22	25					Yok	yok
23	18			18		Yok	yok
24	33	26	0	46		Var	kan-enterococcus faecium VRE+
25	29	20	32	0		Yok	yok

OLGU NO	hgb başlangıç(gr/dl)	hgb 1.gün(gr/dl)	hgb 2.gün(gr/dl)	hgb 3.gün(gr/dl)	hgb iyileşme(gr/dl)	Kreatinin başlangıç(mg/dl)	kreatinin 1.gün(mg/dl)	kreatinin 2.gün(mg/dl)	kreatinin 3.gün(mg/dl)	kreatinin iyileşme(mg/dl)
01	9,8	9,3	8,9	9,1	11,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,4
02	10,2	9,7	9,6		10,6	0,3	0,4	0,3		0,2
03	9,59	8,9			8,09	0,5	0,8			0,3
04	11,4			8,1		1,4			2,4	
05	9,39	8,22	8,19	8,2	8,32	2,5	0,8	0,7	0,6	0,4
06	9,6	9,73	10,4		9,91	0,2	0,2	0,3		0,6
07	7,88	11,1			12,4	0,3	0,2			0,8
08	7,03			9,4	9,27	0,9			0,4	0,3
09	13	9,93	8,85		7,79	0,4	0,5	0,4		0,8
10	9,83	8,56	8,9		8,92	1,4	1,7	1,2		0,4
11	11,1				8,19	0,6				0,4
12	9,8	8,82	8,54	10,6	8,67	0,2	0,2	0,2	0,2	0,7
13	8,61	9,29	9,06	9,41		0,8	0,9	0,8	0,8	
14	7,95	8,56	8,36			2,1	1,9	1,6		
15	4,13	9,13		7,02		0,4	0,3		0,3	
16	13,1	10,1	10,2		8,84	1,2	1	0,9		0,7
17	11,1					0,5				
18	8,29	7,85			9,1	0,2	0,3			0,3
19	8,15					1,1				
20	8,76	7,62	8,74	9,46	8,7	0,4	0,4	0,7	0,6	0,6
21	8,4	7,89	9,72		9,45	0,4	0,4	0,4		0,3
22	8,52					0,3				
23	8,24			9,01		0,7			0,7	
24	6,25	6,17	6,89	7,07	7,79	1,7	2,8	2,9	3,2	
25	7,18	10,6	10,7	10,7		0,2	0,3	0,3	0,3	

OLGU NO	ast başlangıç(U)	ast 1.gün(U)	ast 2.gün(U)	ast 3.gün(U)	ast iyileşme(U)	ggd başlangıç(U)	ggd 1.gün(U)	ggd 2.gün(U)	ggd 3.gün(U)	ggd iyileşme(U)
01	22	27	33	38	24	21	24	20	25	23
02	60	20	21		36	79	72	42		41
03	198	422			26	157	128			185
04	527			193		64			55	
05	193	142	77	55	35	55	79	110	102	95
06	30	28	35		34	18	19	23		21
07	46	118			20	20	10			27
08	264			162	91	29			39	37
09	27	27	22		24	16	15	14		21
10	414	313	157		45	153	98	90		247
11	129				27	40				34
12	52	37	32	3	99	59	49	30	31	19
13	87	37	35	39		88	186	224	476	
14	60	60	57			285	299	311		
15	14	14		20		23	23		24	
16	45	40	18		21	63	59	56		40
17	1419					57				
18	51	44			42	22	19			17
19	272					19				
20	20	15	20	17	19	21	19	17	19	21
21	53	27	33		39	22	10	7		9
22	18					65				
23	242			64		98			129	
24	76	50	51	57		115	137	253	289	
25	27	34	42	35		13	21	30	32	