



Sepsis ve İlişkili Durumların Tanımlamaları

Dr. Melek Tulunay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Sepsis tanımlanması, tanı konulması ve tedavisi oldukça zor, buna karşın sık karşılaşılan ve yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Ciddi sepsis, septik şok ve sepsise bağlı organ disfonksiyonları koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerinde rastlanan ölümlerin hala en önemli nedenidir^(1,3). CDC (the Centers for Disease Control and Prevention)'ye göre sepsis infeksiyonlara bağlı ölüm nedeni olarak akciğer infeksiyonları ve edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS)'ndan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Sepsisin ülkemizdeki prevalansı ve mortalitesi hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Bununla beraber yurt dışından birkaç örnekle konunun ciddiyetini göz önüne sermek mümkün olabilir. Amerika Birleşik Devletlerinde sepsis 10. ölüm nedenidir ve yılda her 1.000 kişiden 3'ünün sepsise girdiği bildirilmektedir⁽⁴⁾. Dünyada yaklaşık olarak her gün 1.400, yılda ise 18.000.000 kişiden fazlası sepsisten ölmektedir. Bir yılda sepsisten ölenlerin sayısı neredeyse Danimarka, Finlandiya, İrlanda ve Norveç'in nüfusunun toplamına eşittir⁽⁴⁾.

Sepsis, "konağın infeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt" olarak tanımlanır^(5,8). İnfeksiyona vücudun sistemik inflamatuvar yanıtı ile başlayan sepsis, ciddi sepsis ve septik şoka ve sonunda başlangıçtaki hasar bölgesinden uzaktaki organlarda önce işlev bozukluğu takiben de organ yetmezliklerinin gelişmesine yol açarak hastanın kaybedilmesine neden olabilir^(5,8).

Sepsis bir hastalık olmaktan ziyade süregelen bir sendromdur. Ciddi sepsis, septik şok, çoğul organ işlev bozukluğu sendromu (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) ve çoğul organ yetmezliği (multiple organ failure: MOF) gibi sepsisin ilerlemesi ile ortaya çıkan durumlar, sepsise yol açan temel bozukluğun süregelen olarak ilerlemesi sonucu gelişirler ve sepsisin bu süregelen doğası içinde ortaya çıkan daha ileri evrelerini oluştururlar. Sepsis ve daha ileri evrelerinin gelişmesinde rol oynayan bu temel patofizyolojik bozukluk, başlangıçtaki hasar bölgesinden uzakta bulunan organlarda da gelişen, infeksiyona konağın kontrol altına alınamamış jeneralize bir inflamatuvar yanıtıdır ve endojen mediyatörlere bağlı olarak gelişir^(5,8). "Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu: SIRS" adı ile bilinen bu jeneralize inflamatuvar yanıt eninde sonunda end-organ işlev bozukluğu ve/veya yetmezliği ile sonuçlanır. Sepsis ilerledikçe, yani ciddi sepsis, septik şok ve organ işlev bozuklukları geliştikçe mortalite ve morbidite de artmaktadır^(9,12). Bu nedenle sepsis tanısının, olabildiğince



erken konulması önemlidir. Şok veya organ işlev bozukluğu gelişmeden tanı konulması, infeksiyon kaynağının hızla araştırılmasına, antibiyoterapiye erken başlanmasına, cerrahi drenaj veya debridman gerektiren hastalarda ise drenaj veya debridmanın daha erken yapılmasına olanak sağlar. Nitekim sepsiste etkin antimikrobial tedaviye erken başlanmasının şok ve organ işlev bozukluğu gelişmesini önleyerek mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹³⁾. Açık ki sepsis ve ilişkili durumlarda, yatak başında hekime hızla tanı konulmasında yardımcı olacak, herkes tarafından kabul görmüş tanı kriterlerine gereksinim vardır. Bu tip kriterler aynı zamanda, epidemiyolojik çalışmalar ve diğer araştırmalarda hastaların çalışmaya kabul edilmesinde standardizasyon sağlanması açısından da gereklidir.

Tanımlamalar (SIRS, Sepsis, Ciddi Sepsis, Septik Şok ve MODS'un Tanımı)

Mortalitesi oldukça yüksek olan sepsis ve ilişkili durumlar 1991 yılına kadar bakteremi, sepsis sendromu, septisemi, ciddi sepsis gibi çeşitli tanımlamalar ile ifade edilmiş, bu terimler genellikle birbirlerinin yerine kullanılmış ve bu durum maalesef sepsis ve ilişkili durumların yeterince anlaşılmasına ve özellikle de klinik çalışmaların yorumlanmasında ciddi kargaşaya yol açmıştır^(5,6). Bu karmaşaya son verilmesi ve "sepsis genel terimi altında toplanan, sepsise bağlı organ işlev bozukluklarını da kapsamına alan, süregen hasar veren bir süreç olan infeksiyona inflamatuvar yanıtın (sepsis) tanımlanması için kavramsal ve pratik bir çatı oluşturulması" amacı ile 1991 yılında Chicago'da "American Collage of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" (ACCP/SCCM) tarafından sponsorluğu üstlenilen, Roger Bone'un başkanlığını yaptığı bir "Uzlaşma Toplantısı" düzenlenmiştir^(5,6). Bu uzlaşma toplantısına katılanlar, sepsisin tanısı, izlenmesi ve tedavisinde önemli düzelmelere yol açabilecek bir dizi tanımlamanın yapılabilmesi için büyük gayret göstermişlerdir. Bone ve ark.^(5,6) ayrıca, "araştırma protokollerinin standardizasyonu" nun sağlanması için yapısal bir sepsis araştırma gündemine gereksinim olduğuna da değinmişlerdir.

ACCP/SCCM uzlaşma toplantısında, akıl karıştırıcı ve non spesifik olmaları nedeni ile septik sendrom, septisemi ve refraktör şok gibi bazı terimler terminolojiden çıkarılırken, sepsis ve sepsisle ilgili diğer durumlar yeniden tanımlanmıştır^(5,6). Bu yeni tanımlamalar infeksiyonun değişik evrelerindeki hastaları da içine almaktadır. Örneğin: bakteremi, sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve MODS gibi.

Çok daha esnek ve yatak başında kolayca uygulanabilir bu tanımlamaların sepsisin daha hızlı tanınmasına, erken müdahaleye, klinik çalışma protokollerinin standardizasyonuna ve yeni tedavilerin uygulandığı klinik çalışmaların sonuçlarının kıyaslanmasına olanak sağlayacağı düşünülmüştür.

Uzlaşma toplantısında sepsis ve MODS'u da kapsamına alan geniş olaylar dizisinin, organizmanın hasar veren çeşitli olaylara karşı gösterdiği sistemik inflamatuvar bir yanıtla bağlı olarak geliştiği kabul edilmiştir. Organizmanın hasara gösterdiği bu abartılı inflamatuvar yanıtla ise "sistemik inflamatuvar yanıt sendromu" kısaca SIRS (systemic inflammatory response syndrome) adı verilmiştir. (Tablo 1)^(5,6). SIRS terimi "septik" gibi görünen fakat infekte olmayan hastaların, sepsisten farklı bir şekilde tanımlanabilmesi için önerilmiştir.

Dört kelimenin baş harflerinin yanyana yazılması ile oluşan SIRS, altta yatan ve SIRS'ı tetikleyen nedene (infeksiyon veya infeksiyon-dışı nedenler) bakılmaksızın doğmalık immün yanıtın sistemik aktivasyonundan kaynaklanan karmaşık bulguların açıklanabilmesine olanak sağlamıştır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, bir "tetikleyici-medyatör-yanıt" dizisinden oluşur. SIRS, konağa hasar veren tetikleyici bir olaya bağlı olarak aktifleşen konak inflamatuvar hücrelerinden salınan mediyatörlerin etkilerine karşı, konağın orijinal hasar bölgesinin uzağındaki organlarda da oluşan anormal jeneralize bir inflamatuvar yanıtla oluşur. SIRS, lokal veya yaygın infeksiyon tarafından tetiklenebileceği gibi travma, yanık hasarı, major cerrahi, massif kan transfüzyonu veya akut pankreatit gibi steril inflamatuvar olaylara bağlı olarak da tetiklenebilir^(5,6). Bunların yanısıra subaraknoid kanama, miyokardial/pulmoner infarktüs, tümör lizis sendromu, tiroid krizi, akut adrenal yetmezlik, transplant rejeksiyonu, hematom/venöz trombozis, eritroderma, granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör uygulanması, anesteziyelere bağlı malign hipertermi, nöroleptik malign sendrom ve hipernefroma/lemfoma gibi infeksiyöz olmayan diğer nedenler ve hatta major elektif cerrahiye takiben de gelişebilir^(5,6,14,25). SIRS'ı tetikleyen neden ne olursa olsun organizmanın tetikleyici olaya gösterdiği yanıt aynıdır ve bu yanıt hipermetabolizma ile karakterizedir⁽²³⁾.

SIRS, vücut ısısı, kalp hızı, solunum sayısı ve lökosit değerlerindeki değişikliklere bakılarak tanımlanabilir. Uzlaşma Toplantısı'na göre aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının mevcut olması ile SIRS tanısı kolayca konulabilir: vücut ısısı, >38 °C veya <36 °C; kalp hızı, >90 vuru/dakika; solunum sayısının >20 dakika veya PaCO₂'nin <32 torr



(<4.3kPa) olması ile kendini gösteren hiperventilasyon; lökosit sayısı, >12.000/mm³ veya <4.000/mm³ ya da immatür formlar (band) >%10. SIRS terimi, inflamasyonun mediyatörlerinin sepsiste mikrobiyal faktörler ile birlikte önemli rol oynadığı fikrini geçerli hale getirmiştir. Sepsis teriminin, infeksiyonu olan ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu infeksiyon tarafından tetiklenen hastalarla sınırlandırılmasına karar verilmiştir. Bu nedenle de sepsis, infeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ya da "sepsis = SIRS+infeksiyon" olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre, infeksiyona bağlı iki veya daha fazla SIRS kriterinin bulunması sepsis tanısının konulması için yeterli olabilmektedir (Tablo 1) ^(5,6).

Uzlaşma toplantısında mikroorganizmaya karşı oluşan inflamatuvar yanıtla karakterize mikrobiyal fenomen veya normal olarak steril olan konak dokusunun mikroorganizmalar ile invazyonu infeksiyon, kanda canlı bakteri bulunması ise bakteremi olarak adlandırılmıştır ^(5,6). Pek çok hastanın sistemik yanıtı açmayan infeksiyonu olabilir ve bu nedenle de bu hastalar septik değildir.

Uzlaşma toplantısında akut organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyona eşlik eden sepsise "ciddi sepsis" adı verilmiştir. Ciddi sepsis basit SIRS/sepsis dizisinin ilerlemesi ile oluşur. Ciddi sepsisin biraz daha ilerlemiş şekli ise septik şoktur. Sepsiste yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmasına

karşın hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının veya organ işlev bozukluklarının devam etmesi septik şok olarak adlandırılmıştır. Gerek ciddi sepsis ve gerekse septik şokta hipoperfüzyon ve perfüzyon bozuklukları, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler ile kendini gösterebilir. Ancak sadece bu bulgular ile sınırlı değildir. Septik şok nedeni ile inotropik veya vazopresörler uygulanan hastalar perfüzyon bozukluklarının saptandığı anda hipotansif olmayabilirler. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının <90 mmHg olması ya da hipotansiyona yol açan diğer nedenler olmaksızın sistolik kan basıncının başlangıç değerinden 40 mm Hg'dan fazla düşük bulunması olarak tanımlanmıştır ^(5,6). Bu tanımlamalardan anlaşılacağı üzere, SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok, infeksiyon ile başlayan klinik ve patofizyolojik açıdan şiddeti hafiften şiddetliye doğru değişen süregelen bir dizi oluşturmaktadır ve bu süregelen dizinin fazlarının (sepsis, ciddi sepsis, septik şok) mortalite ve morbidite bakımından yüksek risk altında olan hastaları belirlediği kabul edilmektedir ^(5,6,14). Sepsisin mortalitesi merkezden merkeze değişmekle beraber yaklaşık olarak % 30-50'dir ^(26,28). Bununla beraber çeşitli çalışmalarda gerçekten de mortalitenin sepsisin şiddeti ile yakından ilişkili olduğu ve sepsisin şiddeti arttıkça mortalitenin de arttığı saptanmıştır ^(9,12). Bu durum muhtemelen sepsisin şiddetinin artması ile organ yetmezliklerinin (şok; akut solunumsal sıkıntı

Tablo 1: 1991 ACCP/SCCM uzlaşma toplantısı tanımlamaları ^(5, 6).

Terim	Tanımlama
SIRS	Çeşitli ciddi klinik, zarar veren olaylara gösterilen sistemik inflamatuvar yanıt. Bu yanıt, şu durumlardan iki veya daha fazlasının ortaya çıkması ile kendisini gösterir: vücut ısısı, >38°C veya <36°C; kalp hızı, >90 vuru/dak; solunum hızı, >20/dak veya PaCO ₂ <32 torr (<4.3kPa); lökosit sayısı, >12.000 hücre/mm ³ , <4.000 hücre/mm ³ veya >%10 immatür (band) formu.
İnfeksiyon	Mikroorganizmaya karşı inflamatuvar yanıt ile karakterli mikrobiyal fenomen veya normalde steril olan konak dokusunun bu organizmalar ile invazyonu .
Sepsis	İnfeksiyona sistemik yanıt; bu yanıt infeksiyon sonucu SIRS'ın iki veya daha fazla kriterinin ortaya çıkması ile kendini gösterir.
Bakteremi	Kanda canlı bakteri bulunması
Ciddi sepsis	Organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyona eşlik eden sepsis; hipoperfüzyon ve perfüzyon bozuklukları laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişikliğe neden olabilir. Ancak bunlarla sınırlı değildir.
Septik şok	Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluklarının görüldüğü sepsis; perfüzyon bozuklukları, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut bozulmaya yol açabilir. Ancak bunlarla sınırlı değildir; perfüzyon bozukluklarının saptandığı sırada inotropik ajanlar veya vazopresör alan hastalar hipotansif olmayabilir.
Hipotansiyon	Sistolik basınç <90 mmHg veya hipotansiyona yol açabilecek diğer nedenler yokken sistolik basıncın başlangıç değerinden 40 mmHg'dan daha düşük bulunması
MODS	Akut olarak hastalanmış kişilerde değişmiş organ işlevinin olması. Desteklenmediği takdirde homeostazisin sürdürülmesinin olanaksız olduğu organ işlev bozukluğu.

Kısaltmalar: SIRS: sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; MODS: çoğul organ işlev bozukluğu sendromu.



sendromu: ARDS; yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu: DİK; akut böbrek yetmezliği v.b.) gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Sepsiste mortalitenin % 10-36 arasında değiştiği buna karşın ciddi sepsiste oranın % 20-52'ye çıktığı ve septik şokta ise % 46-82'ye yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^(9,12).

Uzlaşma toplantısında MODS'da yeniden tanımlanmıştır. Bilindiği gibi MODS, SIRS'ın kontrol altına alınmaması veya ağır infeksiyon, ciddi sepsis, septik şok gibi sekonder bir olayın SIRS'a eklenmesi sonucu ortaya çıkan, birden fazla organ sisteminde akut veya subakut organ işlev bozukluğu gelişmesi ile karakterize bir sendromdur^(5,6). Organ yetmezlikleri bundan yıllarca önce de tanımlanan kritik hastalıkların ciddi bir komplikasyonudur⁽²⁹⁾. Yoğun bakımda gelişen çoğul organ işlev bozuklukları yoğun bakımlardaki ölümlerin % 60'ından fazlasından sorumludur ve mortalitesi işlev bozukluğu gelişen organ sayısına bağlı olarak % 30-% 100 arasında değişir^(30,31). Sendrom ilk kez 1970'te Baue ve ark.⁽³²⁾ ve 1973'de Tilney ve ark.⁽³³⁾ tarafından tanımlanmıştır. 1991 yılına kadar MODS için daha çok keyfi ve retrospektif tanımlamalar ve terminoloji kullanılmıştır. Uzlaşma toplantısında MODS için o zamana kadar en çok kullanılan "Çoğul Organ Yetmezliği (Multiple Organ Failure: MOF)"; "Çoğul Organ Sistem Yetmezliği"; "Ardışık Organ Sistem Yetmezliği" gibi terimler yerine "Çoğul Organ İşlev Bozukluğu Sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS)" teriminin kullanılmasının daha uygun olduğuna karar verilmiştir. MODS, organ işlevinin destekleyici işlemler olmaksızın devam ettirilmesinin mümkün olmadığı, bir başka deyişle desteklenmediği takdirde homeostazisin devam ettirilmesinin olanaksız olduğu organ işlev bozukluğu olarak tanımlanmıştır (Tablo 1)^(5,6). Özet olarak SIRS'ı olan bir hastada (infeksiyon veya infeksiyon dışı nedenlerle gelişen) birden fazla vital organ sisteminde işlevsel bozukluk görülmesi MODS olarak adlandırılmıştır.

MODS'da organ işlevlerindeki bozukluk rölatif işlev bozukluğundan mutlak işlev bozukluğuna kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde dağılmış dinamik bir yapıya sahiptir^(5,6). Uzlaşma toplantısında MODS deyiminin, sendromun dinamik yapısını eski terminolojiden daha iyi yansıttığına karar verilmiştir. "İşlev bozukluğu" teriminin dinamik bir süreci daha iyi ifade ettiği, oysa "yetmezlik" kelimesinin, bir organın hiç fonksiyon yapmadığını, kısaca ilerlemeyen, statik bir durumun varlığını çağrıştırdığı bildirilmiştir. MODS'da organ işlev bozuklukları ve işlev bozukluğunun derecesi sendromun

dinamik yapısı nedeniyle sürekli olarak değişebilir ve rölatif işlev bozukluğundan mutlak işlev bozukluğuna yani yetmezliğe kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde dağılır. Örneğin organ işlevindeki bozukluk, henüz klinik olarak ve günümüzdeki laboratuvar olanakları ile saptayamadığımız şiddette olabileceği gibi klinik ve laboratuvar olarak saptayabileceğimiz şiddette de olabilir^(5,6).

Uzlaşma toplantısında MODS, primer ve sekonder MODS olarak iki alt gruba ayrılmıştır^(5,6). Primer organ işlev bozukluğu veya primer MODS, iyi bilinen ve konağa hasar veren bir olaydan örneğin direkt doku travması veya doku hipoksisinden hemen sonra erken dönemde, doğrudan hasar veren olaya bağlı olarak gelişir. Sekonder MODS ise organizmaya hasar veren spesifik bir olaya direkt yanıt olmaktan çok konağın çeşitli uyarılara anormal sistemik yanıtına bağlı olarak gelişir. Bu nedenle de sekonder MODS orijinal olaydan 4-14 gün sonra gelişir ve predominant olarak SIRS'a bağlı olduğu kabul edilmektedir. Aspirasyon, travmatik kontüzyon veya inhalasyon hasarına bağlı olarak gelişen akut akciğer hasarında (acute lung injury: ALI) olduğu gibi organ işlev bozukluğu, direkt olarak işlev bozukluğunu tetikleyen olay sonucu erken dönemde gelişebilir (Primer MODS). Rabdomiyolize veya acil aortik cerrahiye bağlı böbrek yetmezliği, çoğul travmaya bağlı koagülopati veya ciddi hemorajik şoka bağlı sistemik biopotansiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarından kaynaklanan doku hipoksisi de primer MODS'a örnek olarak gösterilebilir. Primer MODS gelişen hastalarda, hasta bu erken organ işlev bozukluğunu atlatıp iyileşebileceği gibi SIRS olarak bilinen stabil postresüsitatif hipermetabolik bir faza da girebilir. SIRS gelişen hastalar ise ya bu durumu atlatıp yaşayabilir ya da SIRS'a bağlı olarak progressif sekonder veya geç organ işlev bozuklukları ile kaybedilirler. Organ işlev bozukluğunun bu geç görülen tipine ise "sekonder MODS" adı verilir. Sekonder MODS, genellikle sepsisin de geliştiği, uzamış bir yaşam desteğini takiben gelişmektedir^(5,6,21,34). Sekonder MODS, SIRS'ın çok şiddetli inflamatuvar yanıtı ve ölüme yol açan son basamağıdır.

Çoğul organ işlev bozukluğu sendromu, tanımından da anlaşılacağı üzere bir hastalık değil bir sendromdur ve daima akut veya subakut başlangıca sahiptir. Organ işlev bozukluklarının her hastada benzer kalıbı çizmesi şart değildir. MODS'da hemen hemen organların tümünde gelişebilen işlev bozuklukları kendilerini akut akciğer hasarı (acute lung injury: ALI)/ ARDS, akut tübüler nekroz, pre-renal azotemi, izole trombositopeni veya DİK, hiperdinamik hipotansiyon, metabolik ensefalopati,



akut non-infeksiyöz hepatit, gastroparezi, taşsız kolesistit, ileus, adrenal yetmezlik ve rabdomiyoliz gibi çeşitli klinik sendrom ve bozukluklar ile gösterilebilir (23,35).

Terminolojiye Yönelik Eleştiriler

Bilindiği gibi 1991'de yapılan ACCP/SCCM uzlaşma toplantısında sepsis infeksiyona sistemik inflammatuar yanıt (sepsis = infeksiyon + SIRS) olarak tanımlanmış ve infeksiyon varlığında SIRS'ın en az iki kriterinin bulunması ile sepsis tanısının konulabileceği belirtilmiştir (5,6).

Yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda ateş, takikardi, takipne, lökositozis gibi SIRS bulguları, infeksiyonun yanında infeksiyon-dışı nedenler ile de (pankreatit, yanıklar, travma gibi) gelişebildiğinden, sepsisi olan hastaların aynı klinik ve laboratuvar bulgularına sahip ancak infeksiyonu olmayan hastalardan ayrılması sanıldığı kadar kolay değildir. Öte yandan sepsisin klasik bulgularına sahip olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması da oldukça zordur.

Sepsis tanısı, SIRS'ın klinik ve laboratuvar bulguları ile kanda mikroorganizma bulunması veya kanda mikroorganizma bulunmasa bile klinik, radyolojik, sonografik veya cerrahi olarak bir infeksiyon kaynağının saptanması veya böyle bir infeksiyon kaynağından şüphe edilmesi ile konulmaktadır. Uzlaşma toplantısının yapıldığı 1991 yılına kadar sepsis tanısının konulabilmesi için hastada infeksiyonun bakteriyolojik kanıtının saptanması ve bakteremi şart koşulurdu (14, 15). Ancak sepsisin uzlaşma toplantısında kabul edilen yeni tanımlamasında mikrobiyolojik kanıt şartı yoktur (5,6). Bunun nedeni bakteriyolojik kanıtın, genellikle sepsis bulguları ile aynı anda ortaya çıkmaması ve bakteriyolojik sonuçların beklenmesinin de uygun tedavinin başlatılmasında gecikmeye neden olmasıdır. Üstelik negatif bakteriyolojik sonuç hastanın sepsisi olmadığını göstermeyeceği gibi pozitif bakteriyolojik sonuçların da kontaminasyon veya kolonizasyondan kaynaklanma olasılığı mevcuttur. Bu nedenlerle sepsisin 1991'deki yeni tanımlamasında infeksiyonun klinik kanıtının olmasının yeterli olduğu kabul edilmiştir. Bununla beraber vücut sıvılarında mikroorganizmanın izolasyonu ile septik hastayı hızla saptamaya yarayan yöntemlerin değerleri yadsınmaz.

Son yıllarda bazı araştırmacılar, ACCP/SCCM uzlaşma toplantısında kararlaştırılan SIRS ve sepsisin tanımlamalarının ve sepsisle ilgili diagnostik kriterlerin yeterli olmadığını, üstelik bu kriterler göz önüne alındığında toplum kökenli pnömöni veya

soğuk algınlığının da peritonit veya meningokoksemi gibi sepsis olarak sınıflandırılması gerektiğini öne sürmektedir. Tanımlamalar ile ilgili diğer eleştirilerin başlıcaları ise şunları içermektedir: SIRS kriterleri, klinik çalışmalarda hastaları çalışmaya dahil etme kriterleri olarak kullanılamayacak kadar duyarlıdır ve bu nedenle de spesifik olmaktan uzaktır. SIRS kriterleri aynı zamanda hastalığın şiddeti ile alta yatan sorunun ne olduğunu yansıtmaktan da uzaktır. Üstelik SIRS tanısı konulan bir hastada, hasta septik gibi görünse de hekimin infeksiyon dışı nedenlerle de SIRS'ün tetiklenebileceğini düşünmesi, bir infeksiyon kaynağının araştırılmamasına yol açarak tehlike yaratabilir. Organ işlev bozukluklarının değerlendirilmesinde de sorunlar yaşanabilir. Örneğin sedasyon yapılan bir hastada santral sinir sistemi işlev bozukluğunun, ventilatör tedavisinde olan bir hastada ise takipnenin saptanması gerçekten de oldukça zordur. Öte yandan şokun tanımlanmasında hipotansiyonun rehber alınması ile ilgili sorunlar da mevcuttur. Kan basıncının normal olması halinde bile, dokuya oksijen sunumu, metabolik gereksinimi karşılamakta yetersiz kalabileceğinden kan basıncına dayalı şok tanımı gerçekte şoku olan hastaların bir kısmında şokun gözden kaçmasına yol açabilir (14,36). Sepsis ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, infeksiyon da bir miktar konak yanıtına yol açtığından infeksiyon ve sepsis arasındaki ayırım daha da zorlaşmaktadır. Uzlaşma toplantısındaki terminoloji aşırı derecede karmaşık ilişkileri çok basite indirgediğinden çok daha spesifik kriterlere ihtiyaç vardır (36). Yaşlılar, yeni doğanlar veya immün süpresyonu olan hastalarda konak yanıtının minimal olması ya da hiç olmaması da sorun yaratabilir. Mikrobiyolojik olay varlığında konak yanıtına rastlanmayan hastaların çoğunda ise infeksiyondan çok kolonizasyon mevcut olabilir. Kısaca uzlaşma toplantısında kabul edilen SIRS, sepsis ve ilişkili sendromların tanımlamaları, çok geniş kapsamlı ve yeterince spesifik olmayan üstelik infektif bozuklukların patogeneğinde önemli rol oynadığı son yıllarda daha iyi anlaşılabilir immünolojik ve biyokimyasal olayları değerlendirmeye almayan tanımlamalardır (36,40).

Klinik ve deneysel çalışmaların çok daha uygun olabilmesi için sepsisin diagnostik kriterlerine kötü organ perfüzyonu veya organ işlev bozukluğuna ait bulguların ilave edilmesinin gerektiğine inanılanlar mevcuttur (41). Böyle bir tanımlama uzlaşma toplantısında "ciddi sepsis" olarak tanımlanan tabloya uymaktadır. Sepsisi olan hastalarda yapılan immünomodülatör tedavi araştırmalarının çoğunda bu tip tanımlamaların kullanıldığı dikkati



çekmektedir⁽⁴¹⁾. International Sepsis Forum (ISF)'un 2001'deki raporunda ise uzlaşma kriterlerinin epidemiyolojik çalışmalarda gerçekten faydalı olduğu ancak klinik sepsis tanısı için tek başına bu kriterlere dayanılmaması gerektiği ve Tablo 2'de gösterilen semptom ve bulgular varlığında klinisyenin sepsisten şüphe etmesi gerektiği bildirilmektedir⁽¹⁴⁾.

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı ve Hipoteze-Dayalı Bir Evreleme Modeli (PIRO)

Sepsiste yeni tedavi modaliteleri ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler, sepsis ve ilişkili sendromların daha iyi anlaşılacak patofizyolojilerini yansıtacak kriterlere ve bu nedenle de 1992'de yayınlanan uzlaşma toplantısı tanımlamalarının tekrar irdelenmesine gereksinim yaratmıştır. Klinisyenlerin çoğunun, 1992 uzlaşma toplantısındaki tanımlamaların sepsisi açık şekilde tanımlamadığını düşünmesi de sepsis ve ilişkili durumların tanımlamalarının yeniden gözden geçirilmesi için önemli destek sağlamıştır. Bu gereksinim nedeni ile 2001 yılında the American College of Chest Physicians (SCCM), The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The American College of Chest Physicians (ACCP), The American Thoracic Society (ATS) ve the Surgical Infection Society (SIS) tarafından sponsorluğu yapılan bir "Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı" yapılmıştır^(42,46). Bu uzlaşma toplantısı üç temel amaçla yapılmıştır: 1) sepsisle ilişkili tanımlamaların zayıf ve güçlü ta-

raflarının gözden geçirilmesi, 2) tanımlamaları düzeltecek yolların saptanması ve 3) sepsis tanısının klinik faydası ve/veya güvenilirliği ve duyarlılığını artıracak yöntemlerin araştırılması.

Bu toplantıda SIRS kavramının, sistemik inflamatuvar yanıtın çeşitli infeksiyöz ve infeksiyon dışı durumlarla tetiklenebileceği boyutu ile geçerli olduğu, bununla beraber 1992 uzlaşma toplantısında önerilen spesifik kriterlerin sendromun nedeninin tanınmasında veya konak yanıtının farklı bir kalıbının saptanmasında faydalı olamayacak kadar non-spesifik olduğuna karar verilmiştir⁽⁴²⁾. Ayrıca sistemik inflamasyonun klinik belirtileri çok yönlü olsalar da, biyokimyasal marker'ların çok daha tutarlı olabileceği ve şayet gelecekteki epidemiyolojik veriler ile desteklenebilirse, inflamatuvar yanıtın klinik kriterlerinden çok, biyokimyasal ve/veya immünolojik kriterlerin kullanılmasının olası olabileceği sonucuna varılmıştır. Gelecekte belki de dolaşımdaki IL-6, prokalsitonin veya C-reaktif protein arttığında, inflamasyon tanısı konabilecektir⁽⁴²⁾.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun sınırlamalarından dolayı, klinisyenin yatak başında infekte bir hastanın "septik gibi göründüğünü" söyleyebilmesi ve infeksiyon kaynağını araştırmaya başlamasını sağlamak ve infeksiyona yanıt olarak sistemik inflamasyonun yani sepsisin olası fizik ve laboratuvar bulgularını bir sisteme bağlamak amacıyla sepsisin tanısal kriterleri genişletilmiş ve sepsisin olası bulgularının geniş bir listesi çıkarılmıştır. Fizik ve laboratuvar bulguları içeren genişletilmiş bu listeye, hemodinamik instabilite, arteriyel hipoksemi, oligüri, koagülopati ve karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gibi klinisyenin

Tablo 2: Sepsisten şüphe edilmesine yarayan semptom ve bulgular⁽¹⁴⁾

Klinik bulgular <ul style="list-style-type: none">* Ateş/hipotermi* Açıklanamayan takikardi* Açıklanamayan takipne* Periferik vazodilatasyona ait bulgular* Açıklanamayan şok* Mental durumda değişiklik
İnvaziv hemodinamik monitorizasyon bulguları veya laboratuvar parametreleri <ul style="list-style-type: none">* Düşük sistemik damar direnci/yüksek kalp debisi* Artmış oksijen tüketimi* Lökositosis/nötropeni* Açıklanamayan laktik asidoz* Böbrek veya karaciğer fonksiyon testlerinde açıklanamayan değişiklikler* Trombositopeni/yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu* Artmış prokalsitonin düzeyi* Artmış sitokin, CRP düzeyi



belki de erkenden farkedebileceği organ işlev bozukluklarının göstergeleri olan kriterler de dahil edilmiştir (Tablo 3) ⁽⁴²⁾.

Ancak bu bulguların hiçbirinin sepsis için spesifik olmadığı ve hekimin sepsis tanısı için sadece diğer nedenlerle kolayca açıklanamayan bulguları dik-kate almasının önemli olduğu vurgulanmıştır. Örneğin arteriyel hipotansiyon sepsis dışında akut miyokard infarktüsüne bağlı akut sol ventrikül yetmezliği veya kanamalara sekonder olabilir. Koagülopati ilaçlardan kaynaklanabilir ve sepsisin yanında çeşitli hastalıklar ile de ilişkili olabilir.

Yüksek kalp debisi ise sepsis dışında major cerrahi işlemler veya çoğul travmalardan sonra olağandır. Toplantıya katılanlar, klinisyenlerin gündelik yaşamda karşılaştıkları gerçeklere eğildiler ve enfeksiyona inflamatuvar yanıtın erken dönemindeki hastaların olsa olsa çok azına dört keyfi kriterle sepsis tanısı konulabileceği, oysa yatak başına giden klinisyenin sayısız belirtileri tespit ederek, aşikar bir enfeksiyona bakmaksızın, hastanın "septik göründüğünü" açıklayabileceği sonucuna ulaştılar. Enfeksiyonun aşikar bir kaynağı yoksa, klinisyen sepsisle ilişkili belirti ve bulguların olası enfeksiyöz kaynağını saptamak üzere hastanın araştırıl-

Tablo 3: Sepsisin tanısal kriterleri ⁽⁴²⁾.

Dökümanate edilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ^a ve aşağıdakilerden bazıları ^b:

Genel değişkenler

- Ateş (vücut iç ısı >38.3 °C)
- Hipotermi (vücut iç ısı <36 °C)
- Kalp hızı >90 dak-1 veya yaşa göre normal değer >2 SD üstü
- Takipne
- Mental durum değişikliği
- Önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20ml/kg üzerinde)
- Diabeti olmayan hastalarda hiperglisemi (plazma glukozu >120 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

İnflamatuvar değişkenler

- Lökositoz (lökosit sayısı >12.000 mL-1)
- Lökopeni (lökosit sayısı < 4.000 mL-1)
- Normal beyaz küre sayısı ile birlikte > %10 olgunlaşmamış nötrofiller
- Plazma C-reaktif protein normal değer > 2 SD üstü
- Plazma prokalsitonin normal değer > 2 SD üstü

Hemodinamik değişkenler

- Arteriyel hipotansiyon ^b (SKB < 90 mm Hg, OAB < 70 veya erişkinde SKB > 40 mm Hg veya yaş için normal olanın < 2 SD altı)
- SvO₂ > % 70^b
- Kardiyak indeks > 3.5 L.dak-1.M-2.3

Organ işlev bozukluğu değişkenleri

- Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ < 300)
- Akut oligüri (idrar miktarı < 0.5 mL.kg-1.saat veya en az iki saat 45 ml/saat)
- Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL
- Koagülasyon bozuklukları (INR > 1.5 veya aPTT > 60 san.)
- İleus (barsak seslerinin alınamaması)
- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000 mL-1)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)

Doku perfüzyon değişkenleri

- Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)
- Kapiller dolmanın azalması veya beneklenme

SKB: sistolik kan basıncı; **OAB:** ortalama arter basıncı; **SvO₂:** Miks venöz oksijen saturasyonu; **INR:** internasyonal normalize edilmiş oran; **aPTT:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

^a Enfeksiyon bir mikroorganizma tarafından oluşturulan bir patolojik süreç olarak tanımlanır; ^b SvO₂ sat > % 70 çocuklarda normaldir (normal olarak % 75-80) ve çocuklarda CI 3.5-5.5 da normaldir; bu nedenle bunlar çocuklarda ve yenidoğanlarda sepsisin bulgusu olarak kullanılmamalıdır; c pediatrik popülasyonda sepsisin tanısal kriterleri inflamasyonun belirti ve bulguları ve hiper veya hipotermiye yol açan enfeksiyon (rektal ısı >38.5 ve < 35 °C), takikardi (hipotermik hastalarda görülmeyebilir) ve değişmiş organ işlevlerinin şu göstergelerinden en az biridir: değişmiş mental durum, hipoksemi, artmış serum laktatı veya sıçrayıcı nabız.



masını başlatır. Bu toplantıda, yatak başında sepsis tanısının kolaylaştırılmasının, hastaları araştırmalara dahil etmeye yönelik kriterlerinin belirlenmesinden çok daha öncelikli olduğu sonucuna da varıldı⁽⁴²⁾.

2001 Toplantısında ciddi sepsisin tanımında herhangi bir değişiklik yapılmamış ancak organ işlev bozukluklarının erişkinler ve pediatrik hastalarda değerlendirilmesi için önerilen bazı skorlama sistemleri ile tanımlanabileceği belirtilmiştir.

Septik şokun tanımında da önemli bir değişiklik yapılmamış ve erişkinde septik şok, diğer nedenlerle açıklanamayan persistant arteriyel hipotansiyon ile karakterize akut dolaşım yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Hipotansiyon, hipotansiyonun

diğer nedenleri yokken, yeterli volüm resüsitasyonuna karşın sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg'nın altında olması (veya çocuklarda yaşlarına göre normal olanın <2 SD), OAB'nın <60 mm Hg veya sistolik kan basıncının başlangıçtan >40 mmHg daha düşük olması olarak tanımlanmıştır. Çocuklar ve neonatlar erişkinlerden daha yüksek vasküler tonusu koruyabildiklerinden çocuklarda hipotansiyondan uzun süre önce de şok durumunun görüldüğü, septik şokun santral nabızlara kıyasla periferik nabızların azalması, takikardi (hipotermik hastalarda görülmeyebilir) ile birlikte uyanıklığın azalması, flash kapiller dolma veya kapiller dolma >2 sn, benekli veya soğuk ekstremiteler veya idrar çıkışının azalması gibi perfüz-

Tablo 4: Sepsisin evrenlenmesinde PIRO sistemi⁽⁴²⁾

Harflerin anlamı	Şimdiki durum	Gelecekte	Mantığı
Predispozisyon	Kısa süreli sağkalım olasılığı azalmış, premorbid hastalık. Dini ve kültürel inançlar, yaş, cinsiyet.	İnflamatuvar yanıt komponentleri içinde genetik polimorfizm (örn, TLR, TNF, IL-1, CD 14); patojen ve konak hastalıkları arasındaki spesifik etkileşimlerin anlaşılmasında artma.	Günümüzde, premorbid faktörler akut bir hasarın morbidite ve atfedilen mortalitesini etkiler; hasarın zararlı sonuçları önemli derecede genetik predispozisyona bağlıdır (gelecekte).
İnfeksiyon hasarı	İnfeksiyona yol açan patojenlerin kültürü ve duyarlılığı; kaynağın kontrolü için sorumlu hastalığın saptanması.	Mikrobiyal ürünlerin ölçülmesi (LPS, mannan, bakteriyel DNA); gen transkript profili.	Tetikleyici olaya yönlendirilmiş, özel tedaviler, tetikleyici olayların gösterilmelerini ve hasarın özelliklerinin ortaya konmasını gerektirir.
Yanıt	SIRS, sepsisin diğer belirtileri, şok, CRP.	Aktive olmuş inflamasyonun spesifik olmayan marker'ları (örn, PCT veya IL-6) veya bozulmuş konak yanıtı (örn, HLA-DR); tedavinin hedefinin spesifik olarak ortaya çıkarılması (örn, protein C, TNF, PAF).	Hem mortalite riski ve hem de tedaviye yanıt verme potansiyeli hastalık şiddetinin (örn, şok) nonspesifik göstergeleri ile değişir; spesifik mediyatöre hedeflenmiş tedavi mediyatörün varlığı ve aktivitesine dayanır.
Organ işlev bozukluğu	Yetmezliği olan organların sayısı, veya muhtelif skorlarla (MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD) gösterilen organ işlev bozukluğu.	Hasara hücresel yanıtın dinamik göstergeleri- apoptozis, sitopatik hipoksi, hücre stresi.	Eğer halihazırda hasar mevcutsa, preemtif tedaviye yanıt (örn, ilk mediyatörlere veya mikroorganizmaya hedeflenmiş), olası değildir; hücresel zararlı işlemlere yönelik tedaviler bu zararlı işlemlerin mevcut olmasını gerektirir.

TLR, Toll-benzeri reseptör; TNF, tümör nekroz faktör; IL, interleokin; LPS, lipopolisakkarit; SIRS, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; CRP, C-reaktif protein.



yon azalmasının bulgularının mevcut olması ile tanımlanabileceği vurgulanmıştır.

Uzlaşma toplantısında sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanımlamalarının, hastaların evrelendirilmesini sağlayamadığı, oysa klinik olarak faydalı bir evreleme sisteminin kullanılmasının hastaların, hastalığın ters sonucunun başlangıçtaki riskleri ve tedaviye yanıt verme potansiyelleri bakımından sınıflandırılmasını sağlayabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bu nedenle de, ciddi enfeksiyonu olan kritik hastaların, predispozan faktörler, premorbid durumlar, alta yatan enfeksiyonun doğası, konak yanıtının özellikleri ve sonuçta gelişen organ işlev bozukluklarının boyutuna dayanarak bir evreleme sistemi ile evrelendirilmeleri önerilmiştir. Hipotez-oluşturucu bir model olarak önerilen bu evreleme sisteminin (PIRO), gelecekte kritik hastaların tedavisinde düzelmelere yol açabileceği varsayılmıştır. PIRO, onkolojide malign hastalıkların evrelenmesinde kullanılan TNM (tumor, nodes, metastases) yaklaşımına benzetilmiştir. Sepsis için geliştirilen PIRO (P: predisposing factors; I: infection; R: response; O: organ dysfunction) evrelendirme şemasına göre hastaların, predispozan koşullar (P), hasarın doğası ve boyutu (sepsis vakalarında bu enfeksiyondur: I), konak yanıtının (R) doğası ve boyutu ve birlikte olan organ işlev bozukluğunun (O) derecesine göre sınıflandırılabilirler öne sürülmüştür (Tablo 4)⁽⁴²⁾. PIRO henüz rudimenterdir ve klinik uygulamalarda rutin olarak kullanılması için ciddi şekilde test

edilmesi ve biraz daha saflaştırılması gerekmektedir⁽⁴²⁾.

Sonuç

2001 Uzlaşma Toplantısı katılımcıları, 1991'deki sepsis tanımlama toplantısından beri yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarının, biomarker'lara dayanarak sepsisin tanımında önemli değişiklikler yapılabileceği düşüncesi ile toplanmıştır. Ancak kanıta-dayalı gözden geçirme işleminin yapılması ve büyük tartışmalardan sonra, sepsis tanısında biyomarker'ların kullanılması için henüz çok erken olduğu ve sepsisin yatak başında tanınmasını kolaylaştırmanın, klinik çalışmalar için standard dahil etme kriterlerinden çok daha öncelikli olduğu kararına varılmıştır. Uzlaşma toplantısında alınan kararları özet olarak Tablo 5'de görülmektedir.

Kaynaklar

1. Balk RA (2000) Sepsis and septic shock: Severe Sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. Crit Care Clin 16; 179-192.
2. Vincent JL (1997) New therapies in sepsis. Chest 112: 330-338.
3. Bone RC (1991) Gram negative sepsis: Background, clinical features, and intervention. Chest 10: 802-808.
4. Angus DC, Linde-Zwirb WT, Lidicker J, Clemont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the

Tablo 5: 2001 toplantısında alınan kararlar⁽⁴²⁾

1. Hali hazırdaki sepsis, ciddi sepsis ve septik şok kavramları klinisyenler ve araştırmacılar için hala faydalıdır. Enfeksiyona konak yanıtını tanımlayan bu kategorilerin değiştirilmesine karar verdirecek ilave kanıtlar elde edilinceye kadar bu tanımlamalar 10 yıl önce tanımlandıkları şekilde kalmalıdır.
2. Bu tanımlamalar enfeksiyona konak yanıtının tam olarak evrelenmesine veya enfeksiyona konak yanıtının önceden tahmin edilmesine olanak sağlamazlar.
3. SIRS faydalı bir kavram olarak kalsa da, 1992'de yayınlanan SIRS kriterleri aşırı derecede duyarlı ve nonspesifiktir.
4. Sepsisin belirti ve bulguları 1991'de saptanan kriterlerden çok daha fazladır, bu belirti ve bulguların burada sunulan genişletilmiş bir listesi enfeksiyona klinik yanıtı daha iyi yansıtabilir.
5. Sepsisin kullanılmaya hazır tanımlamaları, bu durumların biyokimyasal ve immünolojik özellikleri daha iyi anlaşılınca gelecekte daha saf hale getirilebilir ve ayrıca test edilebilir.
6. Ciddi enfeksiyonu olan kritik hastaların tedavisinin, sepsis için bir evrelenme sisteminin (PIRO) geliştirilmesini takiben düzelebileceği varsayımı yapılmıştır. Sepsisin ilerleyişinin daha iyi tanımlanmasını sağlayabilecek olan bu evreleme sistemi, predispozan faktörler ve premorbid koşullar, alta yatan enfeksiyonun doğası, konak yanıtının özellikleri ve sonuçta gelişen organ işlev bozukluğunun boyutuna dayanarak sendromun daha iyi tanımlanmasına yol açabilir.



- United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 29: 1303-1310.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 20: 864-874.
 6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644-1655.
 7. Warren HS (1997) Strategies for the treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 336: 952-953.
 8. Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Medicine* 348: 138-150.
 9. Salvo I, de Chian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfer A, Montani C, Magni E (1995) The sepsis study group. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med.* 21: 244-249.
 10. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al (1995) Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med.* 21: 302-309.
 11. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995) The natural history of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 273: 117-123.
 12. Muckart DJ, Bhagwanjee S (1997) American College of Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med.* 25: 1789-1795.
 13. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR (1980) Gram-negative bacteremia IV. Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med.* 68: 344-355.
 14. Matot I, Sprung CL (2001) Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 27: 3-9.
 15. Llewelyn M, Cohen J (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med.* 27: 10-32.
 16. Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, et al (1993) Effect of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med.* 21: 839-845.
 17. Trann DD, Cuesta MA, Schneider AJ, et al (1993) Prevalence and prediction of multiple organ system failure and mortality in acute pancreatitis. *J Crit Care* 8: 145-153.
 18. Hollingsed TC, Saffle JR, Barton RG, et al (1993) Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *Am J Surg* 166: 592-596.
 19. Huang YS, Yang ZC (1992) Clinical studies on postburn multiple organ failure. Its aetiological factors and monitoring. *Burns* 18: 26-29.
 20. Marshall JC (2001) Inflammation, coagulopathy, and pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 29(suppl): 99-106.
 21. Varon J, Marik PE (1999) Multiple organ dysfunction syndrome. Irvin RS, Cerra FB Rippe JM (eds). *Intensive Care Medicine.* Lippincott-Raven, Philadelphia 2044-2048.
 22. Sibbald WJ, Darrah WC (1993) Multiple organ system failure in sepsis. Carlson RW, Gehep MA (eds): *Principle and Practice of Medical Intensive Care.* WB Saunders Co., Philadelphia 340-352.
 23. Beal AL, Cerra FB (1994) Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 271: 226-233.
 24. Vincent JL (1996) Prevention and therapy of multiple organ failure. *World J Surg* 20: 465-470.
 25. Goris RJA (1996) MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 20: 418-421.
 26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 344: 699-709.
 27. Nalanson C, Esposito CJ, Banks SM (1998) The siren's songs of confirmatory sepsis trial: selection bias and sampling error. *Crit Care Med.* 26: 1927-1931.
 28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 345: 1368-1377.
 29. Skrifmann JJ, Bushnell LS, Goldman H, et al (1969) Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice: a clinical syndrome associated with lethal hemorrhage and acute stress ulceration in the stomach. *Am J Surg* 117: 253-330.
 30. Deitch EA (1992) Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 216: 117-134.
 31. Trann DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, et al (1990) Age, chronic disease, sepsis, organ failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 18: 474-479.
 32. Baue AE (1975) Multiple, progressive, or sequential system failure: A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 110: 779-781.
 33. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP (1973) Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unresolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 178: 117-122.
 34. Ertel W, Friedl HP, Trentz O (1994) Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following multiple trauma: rationale and concept of therapeutic approach. *Eur J Pediatr Surg* 4: 243-248.
 35. Marino PL (ed) (1998) Infection, inflammation, and multiorgan failure. *The ICU Book*, 2nd ed, Williams and Wilkins, Baltimore, 502-515.
 36. Vincent JL (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you ... 25: 372-374.
 37. Marshall JC (2000) SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 14: 586-589.
 38. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al (2000) Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for reevaluation. *Crit Care Med.* 28: 232-235.
 39. Zahorec R (2000) Definitions for the septic syndrome should be re-evaluated. *Intensive Care Med.* 26: 1870.
 40. Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, et al (2001) New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 29: 880-886.
 41. Vincent JL (2002) Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis* 2: 135-137.
 42. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al (2003) 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 31: 1250-1256.
 43. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, et al (2003) The PIRO concept: P is for predisposition. *Critical Care* 7: 248-251.
 44. Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R (2003) The PIRO concept: I is for infection. *Critical Care* 7: 252-255.
 45. Gerlach H, Dhainaut JF, Habarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M (2003) The PIRO concept: R is for response. *Critical Care* 7: 256-259.
 46. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Street S, Carlet J (2003) The PIRO concept: O is organ dysfunction. *Critical Care* 7: 260-264.