

Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri

Uğur Deveci¹, Selime Ayaz², Ayşe Ayaz¹, Murat Elevli³

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hematoloji Laboratuvarı ²Biyokimya Uzmanı

SUMMARY: Deveci U, Ayaz S, Ayaz S, Elevli M. (Department of Pediatrics, Haseki Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey). Serum intercellular adhesion molecule-1 levels in children with sepsis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 162-168.

Over the years, diagnosis and treatment of sepsis have undergone significant developments; however, it continues to be an important cause of mortality. Early diagnosis of sepsis reduces mortality and morbidity. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), one of the important immunological markers during the early phases of inflammation, is beginning to be used for early diagnosis of sepsis. In this study the level of ICAM-1 in the blood of 80 children with sepsis was determined by ELISA method and compared with an age-matched group of 20 healthy children. The level of ICAM-1 in children with sepsis was found significantly higher when compared with that of healthy children ($p<0.001$). In addition, the level of ICAM-1 in children with sepsis who died was statistically significantly higher than that of children with sepsis who survived ($p<0.001$). In conclusion, ICAM-1 may be a useful marker for diagnosis and for estimating the prognosis of sepsis. It is thought that ICAM-1 may be an early marker for estimating mortality and morbidity.

Key words: sepsis, septic shock, intercellular adhesion molecule-1.

ÖZET: Sepsis tanı ve tedavisinde yıllar içinde önemli gelişmeler sağlanmasına karşın önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Sepsisin tanısı erken konulduğunda mortalite ve morbidite azalmaktadır. Enflamasyonun erken evresinde önemli immünolojik parametrelerden biri olan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) sepsisin erken tanısında önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada 80 sepsisli hastada serum ICAM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülerek aynı yaş grubunda 20 sağlıklı çocuk ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda sepsisli hastalarda serum ICAM-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Ayrıca ölen sepsisli hastalarda yaşayanlara göre serum ICAM-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Sonuç olarak sepsisin tanısında ve prognozunun tayininde serum ICAM-1'in bir belirteç olabileceği düşünüldü. Mortalite ve morbiditenin saptanmasında erken bir haberci olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: sepsis, septik şok, interselüler adezyon molekülü-1.

Sepsis enfeksiyonlara karşı sistemik yanıt olarak tanımlanabilir. Yoğun bakım ünitelerinde önemli sorunlardan biri olan sepsis ölüme yol açan enfeksiyöz nedenler arasında üçüncü sırada yer alır. Sepsiste mortalite ve morbiditeyi en aza indirebilmek için erken tanı konulması ve uygun tedaviye derhal başlanması gerekir¹⁻³. Son yıllarda sepsisli hastaların tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde interselüler adezyon molekülüleri (ICAM) önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır⁴⁻⁶.

Enflamasyonun erken evresindeki önemli immünolojik parametrelerden biri olan interselüler adezyon molekülüleri dört grupta incelenmektedir. Bunlar; integrinler (LFA-1, MAC-1, VCA₄), immünglobülin ailesi (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3), selektinler (E selektin, P selektin, L selektin) ve kadherinlerdir⁷. ICAM-1 90-Kd ağırlığında, glikoprotein yapısında bir molekül olup fonksiyonel olarak doku enflamasyonunun ilk basamağı olan lökositlerin endotele adezyonunda ve immün yanıtın

oluşması sırasında immünkompetan hücrelerin etkileşiminde rol oynar⁸⁻⁹.

Araştırmamızda çocukluk çağında sepsis ve septik şoklu hastalarda interselüler adhezyon moleküllerinden biri olan ICAM-1 düzeyini belirlemeyi ve bu moleküllerin prognoza olan etkisi ile sepsis ve septik şokta plazma düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, başvuru anındaki semptom ve bulguları, periferik kanda lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi kan enflamasyon parametreleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, transaminazlar, total bilirübin düzeyi gibi birçok organ yetmezliğine ait parametreleri de inceledik. Bu parametreleri yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırarak prognoza olan etkilerini araştırdık. Çalışmadan elde edilecek verilerin septik hastaların daha sonraki tanı ve tedavilerinin yürütülmesine yardımcı olabileceğini düşündük.

Materyal ve Metot

Çalışmamız 1 Aralık 2000 - 1 Haziran 2001 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde sepsis tanısı konularak izlenen 80 hasta ve kontrol grubu olarak ele alınan 20 sağlıklı çocuk üzerinde gerçekleştirildi. ICAM-1 tayini için alınan kanlar hastanın rutin sepsis incelemeleri için kan alınması sırasında alındığından hasta sahipleri sadece sözlü olarak bilgilendirildi. Sepsis tanısı Bone ve arkadaşlarının³ önerdiği şu kriterler esas alınarak konuldu: (1) Klinik olarak enfeksiyon bulgularının saptanması, (2) Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ aksiller) veya hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$ aksiller), (3) Taşikardi (kalp tepe atımı; süt çocuklarında $>160/\text{dakika}$, büyük çocuklarda $>120/\text{dakika}$), (4) Takipne (solunum sayısı; süt çocuklarında $>40/\text{dakika}$, büyük çocuklarda $>20/\text{dakika}$), (5) Lökosit sayısı $>12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ veya $>\%10$ olgunlaşmamış nötrofil. Septik şok tanısı için esas alınan kriterler ise şunlardı: Sepsis bulgularına ek olarak; (1) Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya başlangıç değerlerine oranla kan basıncında >40 mmHg'lık düşme), (2) Yetersiz organ perfüzyonuna bağlı fonksiyon bozukluğu belirtilerinden en az biri; akut mental değişiklikler, hipoksemi, oligüri (1 ml/kg/saat altında idrar akımı), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC). İmmün süpresif ilaç kullananlar, immün yetmezliği ve malign hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Sağlam çocuk muayenesi için polikliniğimize getirilen ve bu sırada herhangi bir sağlık sorunu olmadığı belirlenmiş, yaklaşık olarak hasta grubuyla yaş ve cinsiyetleri benzer olan 20 çocuk kontrol grubu olarak ele alındı. Hastalar ayrıca şok varlığı ve hayatta kalıp kalmamalarına göre iki kategoride değerlendirildi.

Acil tedavi yaklaşımları uygulandıktan ve vital fonksiyonları stabilize edildikten sonra hasta yakınlarından ayrıntılı öykü alındı, tam fizik muayene yapıldı ve vital bulgular değerlendirildi. Hastaların tümüne ilk başvuru sırasında tam kan sayımı, periferik kan yayması, rutin kan biyokimyası, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı, (aPTT), ESR bakıldı. Ayrıca kan kültürü, lomber ponksiyon yapılan hastaların beyin-omurilik sıvısı kültürü, idrar incelemesinde beş ve üzeri lökosit saptanan hastalardan idrar kültürü, ishali olan hastalardan dışkı kültürü alındı. Kültürler bakteriyoloji laboratuvarında Bactec yöntemiyle gerçekleştirildi. ICAM-1 düzeyi için 2 ml kan örneği venöz yoldan alındıktan sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı, mikropipet ile alınan serum steril kapaklı plastik saklama tüplerine konularak -20°C 'de saklandı. Örnekler soğuk zincire uygun şekilde Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hematoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Çalışmadan önce yavaşça çözünerek oda ısısına getirildi. Serum ICAM-1 düzeyleri insana özgül, çapraz reaksiyon veren antijenleri ölçmeyen ICAM-1 kitleri (Cell-Free Tcell diagnostics, USA kiti) kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Normal dağılım 183-583 ng/ml ortalama değer 304 ng/ml idi.

Her iki grupta yer alan her bir parametrenin ortalama değeri alındı ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesi IBM ile uyumlu bir bilgisayarda Microsoft Excel programında yapıldı. İstatistiksel incelemede ortalamaların karşılaştırılması için Student-t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sepsis-septik şok tanısı konularak acil servise yatırılan 80 hastanın yaş aralığı 1-14 yaş arasında değişmekte olup, ortanca (median) değer 2.5 yıl bulundu. Hastaların 40'ı erkek (%50), 40'ı kızdı (%50). Yakınmaların ortaya çıkmasından sonra hastanemize getirilene kadar geçen süre 12 saat ile yedi gün arasında değişmekteydi (ortanca

değer iki gün). Hastaların ailesinden alınan öyküye göre 70'inin (%87.5) daha önce başka bir sağlık kuruluşuna götürüldüğü ve antibiyotik kullandığı, yakınmaları düzelmeyince kliniğimize getirildiği öğrenildi. Getirildikleri sırada yakınmaları arasında ateş 76 (%95) hasta ile ilk sırada yer almaktaydı. Bunu sıklık sırasına göre huzursuzluk, dispne, öksürük, morarma, dalgınlık ve inleme izliyordu. Fizik muayenede 76 hastada (%95) ateş (ortalama 38.5°C), 38 hastada (%47.5) hipotansiyon ve periferik dolaşım bozukluğu vardı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların klinik bulguları

Yaş (yıl)	2.5 ± 2.7
Cinsiyet (erkek/kız)	40/40
<i>Başvuru şikayetleri*</i>	
Ateş	76 (95.0)
Nefes darlığı	71 (88.7)
Öksürük	69 (86.2)
Morarma	61 (76.2)
Dalgınlık	58 (72.5)
Kusma	34 (42.5)
Ağızdan köpük gelmesi	31 (38.7)
İshal	10 (12.5)
Havale geçirme	4 (5.0)
<i>Fizik muayene bulguları*</i>	
Ateş	76 (95.0)
Akciğerde ral	74 (92.5)
Dispne	73 (91.5)
Siyanoz	67 (83.5)
Taşikardi	57 (83.5)
Hepatomegali	40 (50.0)
Hipotansiyon	38 (47.5)
Mental değişiklik	26 (32.5)
Meningeal irritasyon bulgusu	7 (8.7)
Peteşi	5 (6.2)

* Hasta sayısı (%)

Hastaların getirildikleri sırasında 39'unda (%48.7) bronkopnömoni, 12'sinde (%15) akut gastroenterit, 10'unda (%12.5) lobar pnömoni, altısında (%7.5) kızamık sonrası pnömoni beşinde (%6.2) ampiyem, dördünde (%5) meningokoksemi ve üçünde (%3.7) menenjit saptandı. Hastaların kliniğimize yatışları sırasında dördünde (%5) konvülsiyon, 12'sinde (%15) multiorgan yetersizliği, 15'inde (%19) adult respiratuar distress sendromu, dördünde (%5) intrakranial kanama ve dördünde (%5) yaygın DIC saptandı.

Toplam 12 hastada (%15) şok tablosu gelişti. Şok gelişen hastaların beşinde (%41.6) bronkop-

nömoni, dördünde (%33.3) meningokoksemi, ikisinde (%16.6) lobar pnömoni, birinde (%8.3) menenjit vardı. Şok bulguları olan hasta grubunda mortalite oranı %83 (10 hasta) iken tüm grupta % 27.5 olarak saptandı.

Hastaların 60'ında (%75) lökosit sayısı 12000/mm³ üzerinde ikisinde (%2.5) 4000/mm³'ün altındaydı; 47 hastada (%58.7) periferik kan yaymasında band/nötrofil oranı 0.2'nin üstünde bulundu. Hastaların 33'ünde (%41.2) hematokrit %30'un altında, 36'sında (%45) hemoglobin 10 gr/dl'nin altında bulundu. Sekiz hastada (%10) trombosit sayısı 150000/mm³'ün altında bulundu. Hastaların sekizinde (%10) serum kreatinin düzeyi 1.1 mg/dl üzerinde iken, 13 hastada (%16.2) transaminaz yüksekliği saptandı. Total bilirübin düzeyi 11 hastada (%13.7) 1.5 mg/dl'nin üzerinde bulundu.

Hastaların 23'ünde (%28.7) hemokültürde üreme oldu; 14 hastada Staphylococcus aureus (%17.5), altısında Streptococcus pneumonia (%7.5), üçünde gram negatif basil (%3.7) üredi. Hemokültüründe üreme olan hastaların 16'sı (%69.5) öldü. Hemokültüründe üreme olup ölen hastaların altısında (%26) şok tablosu vardı. Lomber ponksiyon uygulanan hastalardan üçüne pürülan menenjit, birine tüberküloz menenjit tanısı kondu; pürülan menenjit saptanan hastaların birinde hem beyin-omurilik sıvısında hem kan kültüründe Streptococcus pneumonia üredi.

Herhangi bir sağlık sorunu olmayan 20 kontrol vakasının yaş ortalaması 2.8 olup yaş dağılımı 1-13 yaş arasında değişiyordu; dokuzu kız (%45), 11'i erkekti (%55). Tablo II'de hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda hemoglobin, hematokrit, total protein, albümin, kalsiyum ve sodyum değerleri kontrol grubuna göre düşük, ESR, PT, aPTT, BUN, ve potasyum değerleri yüksek bulundu. Tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında hematokrit (p<0.05), hemoglobin (p<0.001), lökosit sayısı (p<0.001), PT (p<0.001), aPTT (p<0.001), ESR (p<0.001), BUN (p<0.05), AST (p<0.001), total protein (p<0.001), albümin (p<0.001) değerleri arasında anlamlı fark saptandı.

Hasta grubunda serum ICAM-1 düzey ortalaması 828.3 ± 233.9 ng/ml, kontrol grubunda serum ICAM-1 düzey ortalaması 277.9 ± 52.0 ng/ml bulundu (Tablo II). Hasta ve kontrol

gruplarının serum ICAM-1 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$).

Bazı hematolojik parametreler ve serum ICAM-1 düzeyleri septik şok varlığı/yokluğu ve yaşayanlar ölenler olmak üzere iki alt gruba ayrılarak istatistiksel olarak kıyaslandı (Tablo III). Şok bulgularının olduğu ve olmadığı gruplar karşılaştırıldığında parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Yaşayan ve ölen gruplar karşılaştırıldığında hemoglobin ($p < 0.01$), PT ($p < 0.05$), aPTT ($p < 0.05$) ve ICAM-1 ($p < 0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer bulgularda anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Tedavi yöntemlerindeki yeni gelişmelere karşın sepsis; mortalite ve morbiditenin önde gelen

nedeni olmayı sürdürmekte, erken tanı ve tedavi sağlayan göstergelerin belirlenmesi konusu önemini korumaktadır¹⁰. Sepsis ve septik şokun neden olduğu organ disfonksiyonu kompleks bir olay olup dolaşımdaki lokal mediatörlerin immün efektör ve hedef hücre popülasyonu ile ilişkilidir. Sepsiste akut organ disfonksiyonu muhtemelen vasküler endotel zedelenmesi sonucunda oluşur⁵. Lökosit endotel etkileşmesi sonucu vasküler endotel hücrelerinden ve polimorf nüveli lökositlerden salınan selektin ve integrin adhezyon molekülleri enflamasyon alanına beyaz hücrelerin migrasyonunu sağlar^{5,11}. Çalışmalar ICAM-1'in enflamatuvar cevabın bir çok aşamasında önemli rol oynadığını ileri sürmektedir^{5,12}.

Sepsisin klinik belirtileri arasında ateş, taşikardi, taşipne, mental durum değişiklikleri en sık görülenlerdir. Sepsisin tanısı için ana belirti ateş

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları

	Sepsis (n=80)	Kontrol (n=20)	p
Hemoglobin (gr/dl)	9.9 ± 2.7	12.5 ± 1.2	<0.001
Hematokrit (%)	30.2 ± 7.8	36.9 ± 3.2	<0.05
Lökosit sayısı (10 ³ /mm ³)	20.9 ± 1.2	7.6 ± 1.67	<0.001
Trombosit sayısı (10 ³ /mm ³)	326 ± 21	305 ± 46	>0.05
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	50.2 ± 33.8	6.1 ± 3.9	<0.001
PT (sn)	17.7 ± 7.5	11.7 ± 0.5	<0.001
aPTT (sn)	42.2 ± 15.2	29.3 ± 2.2	<0.01
ALT (U/L)	69.2 ± 15.3	15.3 ± 3.9	<0.001
AST (U/L)	117.8 ± 36.3	29.1 ± 8.2	<0.001
BUN (mg/dl)	17.5 ± 15.6	11.0 ± 2.7	<0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.7 ± 0.4	0.6 ± 0.1	<0.03
Total bilirubin (mg/dl)	1.2 ± 1.8	0.8 ± 0.3	<0.03
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.7 ± 1.5	0.3 ± 0.1	<0.03
ICAM-1 (ng/ml)	828.3 ± 233.9	277.9 ± 52.0	<0.001

Ortalama ± 2 standart sapma.

Tablo III. Septik şokun varlığı ve prognoza göre bazı hematolojik parametreler ve serum ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Şok var (n=12)	Şok yok (n=68)	p	Yaşayan (n=58)	Ölen (n=22)	p
Hemoglobin (gr/dl)	9.1 ± 2.4	10.1 ± 2.8	>0.05	10.4 ± 2.7	8.4 ± 2.4	<0.01
Hematokrit (%)	27.5 ± 6.75	30.7 ± 8.0	>0.05	31.8 ± 7.7	26.0 ± 6.9	<0.1
Lökosit sayısı (10 ³ /mm ³)	20.4 ± 6.8	21.1 ± 12.4	>0.05	21.2 ± 12.0	20.8 ± 11.0	<0.5
Trombosit sayısı (10 ³ /mm ³)	258 ± 24	349 ± 22	>0.05	359 ± 234	271 ± 17	<0.1
PT (sn)	17.9 ± 4.6	17.7 ± 7.9	>0.05	16.7 ± 4.8	20.3 ± 11.8	<0.05
aPTT (sn)	46.0 ± 13.0	41.6 ± 15.7	>0.05	41.4 ± 12.05	44.8 ± 21.7	<0.05
ICAM-1 (ng/ml)	855.0 ± 126.9	824.8 ± 236.9	>0.05	784.3 ± 131.8	943.8 ± 349.8	<0.001

Ortalama ± 2 standart sapma.

olup bazı mediatörlerin (IL-1, IL-6, TNE, PGE₂ ve INF) salınımı sonucu oluşur¹³. Hastaların kliniğimize başvuru nedenleri sıklık sırasına göre, ateş, huzursuzluk, ve nefes darlığıydı. Sepsiste oryantasyon bozukluğu, letarji, ajitasyon ve duyarlık azalması gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları bulunabilir¹³⁻¹⁵. Çalışmamızda vakaların %95'inde ateş, %83.5'inde taşikardi, %83.5'inde siyanoz ve %32.5'inde mental durum değişiklikleri saptandı.

Gelişmekte olan ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonları, ishal, kızamık, menenjit ve kızamık sonu bronkopnömoniler sık görülen ölüm nedenlerindedir. Ülkemizde de bu hastalıklar sepsise ve ölüme yol açan hastalıklardandır¹⁶. Sepsisli hastalarımızın enfeksiyon odakları sıklık sırasına göre; bronkopnömoni, akut gastroenterit, lobar pnömoni, kızamık sonrası pnömoni ve ampiyemdi.

Sepsise bakteriler, viruslar, mantarlar, riketsialar, hatta protozoalar neden olabilir. Bunlar arasında gram negatif bakteriler en sık nedendir^{10,14,15}. Whalen ve arkadaşları¹⁷ sepsisli hastaların %71.4'ünde kan kültürünü pozitif saptamışlar, çalışma grubundaki hastalar hemokültür alınmadan önce antibiyotik kullanmamışlardır. Sessler ve arkadaşları⁵ hastaların %28'inde kan kültürünü negatif saptamışlardır. Bamberger ve Gurley¹⁸ çalışmalarında hastaların yarısında etiyolojik ajan saptayamamışlardır. Çalışmamızda hastaların 23'ünde (%28.75) hemokültürde üreme oldu. Hemokültürde üreme olan hastaların 14'ünde (%17.5) Staphylococcus aureus, altısında (%7.5) Streptococcus pneumonia, üçünde (%3.79) gram negatif basil üredi. Kan kültürlerinde üreme olmamasının nedeninin hastalarımızın çoğuna kliniğimize getirilmeden önce ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmış olmasına bağlı olduğunu düşündük.

Sepsiste kırmızı hücre yapımı azalır ve uzamış enfeksiyöz süreçte bu daha belirgin hale gelir¹⁸. Sepsisli hasta grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin ve hematokrit değerleri daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Ayrıca hemoglobin düzeyi ölen grupta yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.001). Sepsiste lökosit sayısı çoğunlukla artar¹⁸. Bizim çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). ESR enfeksiyon sırasında

artar ve tedaviye yanıtın izlenmesinde değerli bir göstergedir¹⁸. Çalışmamızda ESR hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001). Organ yetmezliğiyle ilgili bulgular çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir; böbrekler etkilendiğinde azotemi veya oligüri, karaciğer etkilendiğinde serum bilirübin düzeyleri ve karaciğer enzimlerinde yükselme, pıhtılaşma sisteminin aktifleşmesi durumunda DIC görülür^{13-15,19}. Sepsisli hastalarımızda komplikasyonların sıklık sırasına göre adult respiratuar distress sendromu, multiorgan disfonksiyon sendromu, konvülsiyon, DIC ve intrakranial kanama saptandı. Çalışmamızda serum BUN değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı (p<0.05). PT ve aPTT ölen grupta yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve uzamış bulundu (p<0.05).

Son yıllarda sepsisin erken tanısı için değişik belirleyiciler konusunda araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Sessler ve arkadaşlarının⁵ septik şoklu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada ICAM-1 düzeyini sağlıklı gruba oranla belirgin miktarda yüksek saptadılar. Aynı çalışmada ölen hastalarda yaşayanlara oranla serum ICAM-1 düzeyi belirgin olarak yüksek bulundu. Kuster ve arkadaşları²⁰ yaptıkları bir çalışmada neonatal sepsisli prematüre bebeklerde serum ICAM-1 düzeyinin yükseldiğini bildirdiler. Cowley ve arkadaşlarının⁴ sistemik enflamatuvar cevap sendromlu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada serum ICAM-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu araştırmacılar ICAM-1 düzeyinin E selektin kadar organ yetmezliğinin erken bir belirteci olmadığını buna karşın organ yetmezliğiyle paralel olarak yüksek konsantrasyonda olduğunu bildirdiler. Kayal ve arkadaşlarının¹⁹ yaptığı çalışma sepsisli hastalarda ICAM-1 düzeylerinin multiorgan yetersizliği gelişmesiyle bağlantı gösterdiğini ve yüksek derecede spesifik ve sensitif olduğunu desteklemektedir. Whalen ve arkadaşları¹⁷ da sepsisli multiorgan yetmezliği olan hastalarda plazma ICAM-1 düzeyinin arttığını saptadılar. Egerer ve arkadaşları²¹ sepsisli hastalarda ICAM-1'in sepsisin spesifik olmayan bir belirleyicisi olduğunu saptadılar. Çalışmamızda sepsisli vakalarda ICAM-1 düzeyini ortalama 828.3 ± 223.9 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ortalama 277.9 ± 52.0 ng/ml olarak saptadık. Buna göre sepsisli hastalarda ICAM-1 düzeyi

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Son yıllarda araştırmalarda sepsisli hastalarda ICAM-1 düzeyinin prognoza etkisi önem kazanmıştır. Sessler ve arkadaşları⁵ ölen septik şoklu hastalarda serum ICAM-1 düzeyini yaşayanlara oranla belirgin olarak yüksek buldular. Endo ve arkadaşları²² sepsisli multiorgan yetersizliği olan ve ICAM-1 düzeyi yüksek olan hastalarda prognoz daha kötü olduğunu ve iyileşme sırasında soluble adezyon molekül düzeyinin hızla düştüğünü bildirdiler. Cowley ve arkadaşları¹⁵ da ICAM-1 düzeyinin organ yetmezliğiyle bağlantı gösterdiğini bildirdiler. Çalışmamızda ölen sepsisli hastalarda serum ICAM-1 düzeyi ortalama 943.8 ± 349.8 ng/ml, yaşayan grupta ise 784.3 ± 131.8 ng/ml olarak saptadık. Buna göre ölen sepsisli hastalarda yaşayanlara göre serum ICAM-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$).

Sepsiste akut organ zedelenmesinin nedenlerinden biri vasküler endotel zedelenmesidir. Sepsisli hastalarda ICAM-1 endotel aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda enfeksiyon ve sepsisin erken dönemde tanınip tedavi edilmesinde artmış ICAM-1 düzeylerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca septik şokta mortalite ve morbiditenin saptanmasında yeni bir gösterge olarak kullanılabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Çalışmamızda sepsisin tanısında ve prognozunun tayininde serum ICAM-1 düzeyinin bir belirteç olabileceğini saptadık. Mortalite ve morbiditenin saptanması ve önlenmesinde erken bir haberci olabileceği kanısına vardık.

Ülkemizde ICAM-1 ölçümü yalnızca belirli merkezlerde yapılabilmektedir ve sepsisin erken tanısı için yaygın olarak kullanılan bir yöntem yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Bunun nedeni kullanıma yeni girmesi yanısıra pahalı bir yöntem olmasıdır. Sepsisin erken tanısına yardımcı olması ve prognoz açısından prediktif değeri yüksek olması nedeniyle rutin kullanıma girmesi kabul gördüğünde ICAM-1 tayini için maliyeti daha düşük yeni yöntemler geliştirilmesi için çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca sepsis ve septik şokun pediatrik enfeksiyonlar içinde mortalitesi en yüksek ve tedavi masrafları çok yüksek düzeyde olan bir hastalık olduğu düşünülecek olursa maliyetim ikinci plana itilebileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute-phase host reaction during bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-87.
2. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
4. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I, Webster NR. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patient with systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994; 22: 651-657.
5. Sessler CN, Windsor AC, Shwartz M, et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1420-1427.
6. Boldt J, Müller M, Kuhn D, et al. Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 122-128.
7. Başbaş N, Özalın F. Sistemik vaskülit. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 703-725.
8. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-434.
9. Etzioni A. Adhesion molecules: their role in health and disease. *Pediatr Res* 1996; 39: 191-198.
10. Bone RC. Pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-459.
11. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989; 243: 1160-1165.
12. Boldt J, Wollbrück M, Kuhn D. Do plasma levels of circulating soluble adhesion molecules differ between surviving and nonsurviving critically ill patients? *Chest* 1995; 107: 787-792.
13. Boyer KM, Hayden WR. Sepsis and septic shock. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). *Oski's Pediatrics Principles and Practice* (3th ed). Philadelphia: Lippincott William's Wilkins, 1999: 850-855.
14. Jacobs RF, Darville T. Bacteremia, sepsis and septic shock. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). *Rudolph's Pediatrics* (20th ed). Stamford: A Simon and Schuster, 1996: 530-535.
15. Powell KR. Sepsis and shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 747-750.
16. Gökçay G, Bulut A. Epidemiyoloji ve sağlık ölçütleri. In: Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T (eds). *Pediatri Cilt 1* (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002: 37-43.
17. Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, Wisniewski SR, Kochanek PM, Carcillo JA. Interleukin-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 2600-2607.

18. Bamberger DM, Gurley MB. Microbial etiology and clinical characteristics of distributive shock. *Clin Infect Dis* 1994; 18:726-730.
19. Kayal S, Jais J-P, Aguiní N, Chaudière J, Labrousse J. Elevated circulating E selectin, intercellular adhesion molecule 1 and von Willebrand factor in patients with severe infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 155: 776-784.
20. Kuster H, Degitz K. Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis. *Lancet* 1993; 341: 506.
21. Egerer K, Rohr U, Krausch D, Kox W. [The circulating adhesion molecules ICAM-1 and sP-selectin in patients with sepsis] *Anaesthesist* 1997; 46: 592-598.
22. Endo S, Inada K, Kasai T, et al. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J Inflamm* 1995-96; 46: 212-219.