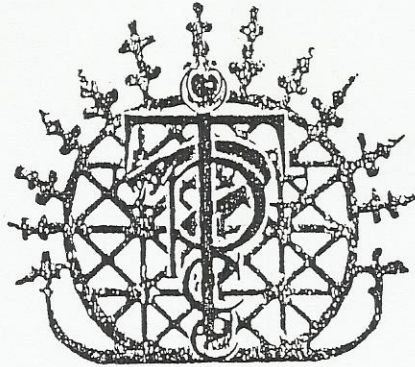


# TÜRK PLASTİK CERRAHİ DERGİSİ



*Türk Plastik Cerrahi Dergisi, Türk Plastik Cerrahi Derneğinin yayın organıdır.  
Türk Plastik Cerrahi Dergisi, Estetik Plastik Cerrahi Derneğinin yayın organıdır.  
Türk Plastik Cerrahi Dergisi, Türkiye Interplast Derneğinin yayın organıdır.*

# YANIĞA BAĞLI SEPSİS TEDAVİSİNDE GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) KULLANIMININ SAĞKALIM VE HASTANEDE KALMA SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ : KLİNİK BİR ÇALIŞMA

Emrah ARSLAN, Metin YAVUZ, Cemil DALAY, Nazım GÜMÜŞ, Süleyman UŞLULAR  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

## ÖZET

Yanığa bağlı sepsiste yüksek mortalite ve morbidite oranları yanında, yüksek tedavi giderleri gibi ekonomik ve hastanede kalma sürelerinde uzama ve iş gücü kaybı gibi sosyal sorunlar da söz konusudur. Medikal tedavide temel ilaçlar antibiyotiklerdir ancak antibiyotiklerin mono veya kombine kullanımı her zaman yeterli olmayabilir. Yetersiz tedavi mortalite ve morbidite riskleri yanında, maliyeti arttırmakta ve hastanede kalma sürelerini uzatmaktadır. Mevcut medikal tedavi şekillerine yeni tedavi ajanlarının eklenmesi gerekebilmektedir. Bu amaçla yanığa bağlı sepsis tablosundaki yirmi üç hastaya Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) verildi. Hastaların ortalama toplam vücut yanık yüzey alanları, ortalama hastanede kalma süreleri değerlendirildi. Kontrol grubu olarak 1996 yılında yanığa bağlı sepsis nedeniyle tedavi gören yetmiş hasta seçildi. Bu grubun ortalama toplam vücut yanık yüzey alanları ve ortalama hastanede kalma süreleri retrospektif olarak gözden geçirildi. Sağkalım oranları tedavi grubunda 20/23 (%87), kontrol grubunda 44/70 (%60) olarak bulundu. İstatistiksel karşılaştırmada, kontrol ve tedavi gruplarındaki yaşayan hastaların hastanede kalma süreleri açısından anlamlı fark saptanırken ( $p < 0.05$ ), yaşamayanlarda anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Sonuçta, yanığa bağlı sepsis tedavisinde G-CSF uygulanmasının sağkalımı oranını arttırdığı ve hastanede kalma süresini kısalttığı kanısına vardık.

**Anahtar Sözcükler:** Yanığa Bağlı Sepsis, G-CSF, Hastanede Kalma Süresi

## SUMMARY

*The effects of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) administration on survival and length of hospital stay (L.O.S.) in burn induced sepsis management: A clinical study*

In burn induced sepsis, besides high ratios of mortality and morbidity, there are economic problems like high treatment expenses and social problems like long length of hospital stay and loss of work. In medical management basic agents are antibiotics but mono or combined use of them can not be always sufficient. Insufficient management increases the expenses and length of hospital stay besides the risk of mortality and morbidity. It may be necessary to add new agents to present management protocols. Aiming this, for twenty three patients who were in burn induced sepsis, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) has been administered. The average total body surface area and length of hospital stay of patients have been obtained. As being control group, seventy patients have been selected who had been treated in 1996 for burn induced sepsis. The average total body surface area and length of hospital stay of patients in control group have been obtained retrospectively. Surviving rate were 20 / 23 (%87) in treatment group and 44 / 70 (%60) in control group. The length of hospital stay of survivors in both groups were significantly different ( $p < 0.05$ ) and of nonsurvivors in both groups were not significantly different ( $p > 0.05$ ) when compared statistically. In result, we think that G-CSF administration in burn induced sepsis increases the rate of survive and decreases the length of hospital stay.

**Key Words:** Burn induced sepsis, G-CSF, Length of hospital stay

## GİRİŞ

Sepsis gelişen hastalarda altta yatan önemli bir hastalık sıklıkla vardır. Klinik bulgulara sepsis mi yoksa mevcut hastalık mı sebep oluyor, her zaman tam

ayrılmadığı için sepsis tanısının konması genelde problem yaratabilmektedir<sup>1</sup>. Ancak özellikle geniş ya da uygun şekilde bakım ve tedavisi yapılmamış yanıklardan sonra gelişebilecek sepsis tanısının konması güç

**Tablo 1:** Sepsis ve ilgili tanımlar

---

Sıklıkla infeksiyöz olaylara karşı sepsiste olduğu gibi veya yanık, pankreatit gibi durumlarda vücudun oluşturduğu immün yanıtlar dizisidir.

**SEPSİS:**  
S.İ.R.S. ile birlikte ispatlanmış infeksiyonun bulunması durumudur.

**SEPTİK ŞOK:**  
Sepsis ile beraberinde uygun sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının olmasıdır.

---

**Tablo 2:** Sistemik İnflamatuvar reaksiyon sendromu (S.İ.R.S.) kriterleri

---

1. Vücut ısısının 38 C'den daha yüksek veya 36 C'den daha düşük olması
2. Kalp hızının 90 / dakika'dan daha hızlı olması
3. Solunum sayısının 20 / dakika'dan fazla veya paCO<sub>2</sub>'nin 32 mm Hg'den düşük olması
4. Beyaz küre sayısının 12.000 /mm<sup>3</sup>'den yüksek veya 4.000 /mm<sup>3</sup>'den düşük olması  
( S.İ.R.S. tanısı için bu kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir.)

---

**Tablo 3:** G-CSF Tedavi Protokolü

---

İLK 3 GÜN: 5 Mikrogram / kg  
İKİNCİ 3 GÜN: 4 Mikrogram / kg  
ÜÇÜNCÜ 3 GÜN: 3 Mikrogram / kg  
(Günde 1 kez subkütan yolla verilebilir.)

---

olmamakla birlikte tedavi başarısının ve sonuçlarının sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için bazı standart tanımlamalara da gerek vardır. Günümüzde sepsis ile ilgili terminolojide tüm dünyada bazı karışıklıklar yaşanmaktadır. Bu terminolojiye açıklık ve bir standart getirilmesi amacıyla sepsis için yeni ve anlaşılabilir tanımlar ve sınıflamalar geliştirilmiştir<sup>2</sup> (Tablo 1). Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu (S.İ.R.S.) bu tanımlardan birisidir. (Tablo 2). Sepsis ise, kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen S.İ.R.S. olarak kabul edilmektedir<sup>2</sup>. Yanıklı hastalarda pozitif yara kültürleri kanıtlanmış infeksiyöz olay olarak değerlendirilir ve S.İ.R.S. varlığı da söz konusu ise sepsis tanısı konabilir. Sepsis tedavisinde çoğul mikroorganizmalar sorunu antibiyotik kullanımı ile ilgilidir. Kombine antibiyotik kullanımı özellikle gram negatif enfeksiyonların tedavisinde etkili biçimde kullanılmakla birlikte direnç gelişimi üzerine etkileri yeterince belgelenebilmiş değildir<sup>3</sup>. Antibiyotiklere çapraz direnç gelişiminden kaçınabilmek için etki şekilleri farklı ajanlara gereksinim duyulmaktadır<sup>4</sup>. Böyle ajanlardan biri Granülosit Koloni Stimüle edici Faktördür (G-CSF). Bağışıklık sisteminin baskılandığı enfeksiyonlarda yararlı etkileri olduğu görülmüştür<sup>5</sup>. Bu etkiler arasında dolaşımdaki nötrofil sayısının artışı ve hayatta kalış süresinin uzaması, ortalama arteriyel kan basıncının yükselmesi, sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonunun artışı sayılabilir. Tarafımızdan yapılan bir diğer çalışmada da, immünolojik parametreler açısından, immünglobulin düzeylerinde anlamlı olumlu değişiklikler, akut faz reaktanları ve kompleman düzeyleri açısından çok belirgin olmamakla birlikte, rakamsal anlamlı olumlu değişiklikler gösterilmiştir<sup>6</sup>. Özellikle septik şok öncesi verildiğinde bu etkileri daha belirgindir<sup>7</sup>. Klinik çalışmamızda, yanığa bağlı sepsis nedeniyle tedavi edilen hastalara G-CSF uygulanmasının sağkalım oranlarını ve hastanede kalma sürelerini nasıl etkilediğini görmeyi amaçladık. Bunun için G-CSF tedavisi verilen hastaların sağkalım oranlarını ve hastanede kalma sürelerini, 1996 yılında Yanık Ünitemizde tedavi gören benzer özellikteki hastaların sağkalım oranları ve hastanede kalma süreleriyle istatistiksel olarak karşılaştırmayı planladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Anabilim Dalımıza bağlı olarak faaliyet gösteren Yanık Ünitesinde, 1997 yılında, tedavi edilen ve sepsis klinik tablosuna giren yirmi üç hastaya, klasik yanık ve sepsis tedavilerine ek olarak 9 gün süreyle G-CSF tedavisi de uygulandı (Tablo 3). Tanıda standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla S.İ.R.S. kriterlerine uyumluluk ve pozitif yara kültürlerinin olması şartları arandı. Yanık Ünitemizde 1996 yılında yanığa bağlı sepsis tedavisi için temel olarak antibiyotik uygulanan yetmiş hasta ise kontrol grubu olarak seçildi. Bu grubun retrospektif olarak değerlendirilmesinde grupların benzerliğinin sağlanabilmesi açısından, uygulanan tedavi protokollerinin G-CSF dışında aynı olduğundan emin olundu. Her iki grupta da yaşayan ve yaşamayan hastalar mevcuttu. G-CSF tedavisi alan hastaların hastanede kalma süreleri yaşayanlar ve yaşamayanlar olarak, kontrol grubu hastalarının hastanede kalma süreleri de yaşayanlar ve yaşamayanlar olarak ayrı ayrı hesaplandı. Gruplar kendi içinde ve birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel işlemlerde SPSS komputere istatistik programından faydalanıldı. İstatistiksel olarak grupların tanımlanmasında ortalama +/- ortalamanın standart hatası (standart error of mean (SEM)) tercih edildi. Ayrıca değişkenlerin standart sapmaları (Standart Deviation (S.D.) da tabloya eklendi. İstatistiksel karşılaştırmalarda, non-parametrik Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test kullanıldı. Buradan elde edilen istatistiksel veriler, eşleştirilen ikili grupları karşılaştıran Paired t Test ile elde edilen verilerle de karşılaştırıldı. Anlamlı sınır 0.05 olarak seçildi. Anlamlı fark p<0.05 koşulunda arandı ve her karşılaştırmanın anlamlı p değeri doğrudan rakamsal olarak saptandı.

### BULGULAR

Belirlenen kriterlere göre sepsiste olduğu düşünülen

yirmi üç hastaya gerekli sıvı, yara ve kan kültür sonuçlarına uygun antibiyotik ve genel durumu düzenleyici destek tedavileri yanında Granülosit Koloni Stimüle edici Faktör (G-CSF) de dokuz gün süreyle verildi. Medikal tedavi sürerken hastalara günlük pansumanla yara bakımı yanı sıra, debridman, amputasyon, deri grefti gibi gerekli cerrahi işlemler de uygulandı. Laboratuvar takiplerinde immünolojik parametrelerden immünglobulin, akut faz reaktanları ve kompleman düzeyleri ile nötrofil sayılarındaki değişim de izlendi. Bu yaklaşımla yirmi hastanın tedavisi başarıyla tamamlandı. Üç hasta ise kurtarılamadı. Yaşayan hastaların toplam vücut yanık yüzey alanları % 21 ile 64 arasında ( ortalama

%34,85) değişmekteydi. Yaşamayanlarda ise %28 ile 41 arasındaydı (ortalama %34,67) (Tablo 4). Tedavi grubundaki yirmi üç hastanın hastanede kaldıkları toplam gün sayısı yaşayanlarda ve yaşamayanlarda ayrı ayrı saptandı. Yaşayan hastaların tedavilerinin en az on sekiz, en çok elli dört gün (ortalama 36,40 gün) sürdüğü, yaşamayanların ise yedi ile on iki (ortalama 9,33) gün içinde hayatını kaybettiği görüldü (Tablo 5). Tedavi grubunda sağkalım oranı %87 olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçları daha iyi yorumlayabilmek için, 1996 yılında Yanık Ünitemize yatırılan ve sepsise yönelik tedavi verilen hastaları retrospektif olarak tarayarak bir kontrol grubu oluşturduk. Bu sürede toplam yetmiş hastanın tedavileri sırasında sepsise girmiş olduğu görüldü. Yetmiş hastanın kırk dördünün tedavileri başarıyla tamamlandığı halde, yirmi altı hastanın hayatını kaybettiği saptandı. Toplam vücut yanık yüzey alanları yaşayan hastalarda %20 ile 60 arasında değişmekteyken (ortalama %30,66) yaşamayanlarda da % 20 ile 60 arasındaydı (ortalama %41,81) (Tablo 4). Yaşayan hastaların tedavilerinin en az on yedi, en çok yüz otuz dört gün (ortalama 53,25 gün) sürdüğü, yaşamayanların ise bir ile kırk sekiz gün içinde hayatını kaybettiği görüldü (Tablo 5). Kontrol grubunda sağkalım oranı % 60 olarak hesaplandı. Yaşayan hastaların yanık yüzey oranları her iki grupta da istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi ( $p=0.233$ ,  $p>0.05$ ). Yaşamayan hastaların yanık yüzey oranları da istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0.287$ ,  $p>0.05$ ). Yaşayan ve yaşamayan hastaların toplam vücut yanık yüzey alanları ise tedavi grubunda istatistiksel benzerlik gösterirken ( $p=0.955$ ,  $p>0.05$ ), kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.0014$ ,  $p<0.05$ ). Hastanede kalma

**Tablo 4:** Toplam Vücut Yanık Yüzeyleri ile İlgili İstatistikler

Değişken	Ortalama	S.E. Mean	Std Dev	Minimum	Maksimum	Toplam
T.+TBSA	34,85	2,03	9,07	21,00	64,00	20
K.+TBSA	30,66	1,44	9,53	20,00	60,00	44
T.X.TBSA	34,67	3,76	6,51	28,00	41,00	3
K.X.TBSA	41,81	2,32	11,83	20,00	60,00	26

( Kısaltmalar: T: Tedavi Grubu, K: Kontrol Grubu, TBSA: Toplam Vücut Yüzey Alanı, +: Yaşayan, X: Yaşamayan, S.E. Mean: Ortalamanın standart hatası, Std.Dev: Standart sapma

**Tablo 5:** Hastanede Kalma Süreleri ile İlgili İstatistikler

Değişken	Ortalama	S.E. Mean	Std Dev	Minimum	Maksimum	Toplam
T.+LOS	36,40	2,32	10,37	18,00	54,00	20
K.+LOS	53,25	4,42	29,29	17,00	134,00	44
T.X.LOS	9,33	1,45	2,52	7,00	12,00	3
K.X.LOS	10,65	2,38	12,13	1,00	48,00	26

( Kısaltmalar : T: Tedavi Grubu, K: Kontrol Grubu, LOS: Hastanede Kalma Süresi, +: Yaşayan, X: Yaşamayan, S.E. Mean: Ortalamanın standart hatası, Std.Dev: Standart sapma

süreleri yaşayan hastalarda her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken ( $p=0.0084$ ,  $p<0.05$ ), yaşamayan hastalarda anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.297$ ,  $p>0.05$ ). Yaşamayan hastaların hastanede kalma süreleri her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p=0.297$ ,  $p>0.05$ ). Sağkalım oranları tedavi grubunda %87, kontrol grubunda %60 olarak hesaplandı. Diğer açıdan bakışla, mortalite oranları tedavi grubunda %13, kontrol grubunda % 40 idi.

## TARTIŞMA

Özetlenen sonuçlar kendi içinde değerlendirildiğinde; sepsiste olduğu kabul edilen ve toplam vücut yanık yüzey alanları açısından benzerlik gösteren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi grubundaki hastalara yanığa bağlı sepsis için klasik tedavilere ek olarak belirtilen protokole uygun olarak G-CSF de verilmiştir. Kliniğimizde standart yanık tedavi protokolümüz uyguladığından, kontrol grubunun tedavi prensiplerinin, G-CSF dışında, tedavi grubuna tamamen benzerlik gösterdiğini kabul etmekteyiz. Hastanede kalma sürelerinin tedavi grubu lehine daha kısa ve sağkalım oranlarının tedavi grubu lehine daha yüksek bulunması, uygulanan tedavinin daha başarılı olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Yaşamayan hastaların istatistiksel olarak benzer gün aralığında hayatını kaybetmesi, septik şoka bağlı organ yetmezliğinin, erken dönemde herşeye rağmen fatal seyrettiğinin kanıtlarından biridir. Sonuçlarımızı literatürle karşılaştırdığımızda; hastanede kalma süresiyle ilgili olarak standardizasyonu sağlayacak bir hesap yöntemi vardır. Toplam vücut yanık yüzey alanları %20-60 arasında değişen hastalar için hastanede kalma

gün / % yanık yüzeyi oranının yaklaşık 1 olması hedeflenir (8,9). Bu, uygulanan yanık tedavisinin etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bizim, sepsisli tedavi grubumuzda elde ettiğimiz bu oran, ortalamalar üzerinden yapılan hesaplamayla  $36,40 / 34,85 = 1.04$ , sepsisli kontrol grubunda ise,  $53.25/30.66 = 1.73$  olarak bulunmuştur. Tedavi grubumuzun istatistiksel sonucu dünya standartlarıyla uyumlu iken, kontrol grubumuzun sonucu dünya standartlarının oldukça gerisindedir. Olumsuz istatistiksel verinin temelinde grubun sepsisli hastalardan oluşması yatmaktadır. Tedavi grubunun istatistiksel verilerini ise, sepsis gibi ağır bir klinik tablo varlığına rağmen, olumlu olarak değerlendirebiliriz.

Tedavi grubunda saptanan nötrofil sayılarındaki ve özellikle immünglobulin düzeylerindeki yükselme, immün sistemin pozitif stimülasyonunun göstergesi olarak düşünülmüş ve klinik sonuçlarla da uyumlu bulunmuştur.

Literatür gözden geçirildiğinde, benzer bir çalışmayla karşılaşılmadı. Genelde deneysel ağırlıklı çalışmalar dikkat çekiciydi. Bu yönüyle, parametrelerimizin literatürle karşılaştırılması yapılamadı.

Sağkalım oranlarındaki artış ve hastanede kalınan gün sayısındaki azalış, klinik verilerin yanısıra immünolojik parametrelerle de desteklenmiş ve yanığa bağlı sepsis tedavisinde, destekleyici ajan olarak G-CSF kullanımının prognoz üzerine olumlu etkilerinin olabileceği kanısına varılmıştır.

*Dr. Emrah ARSLAN  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi AD  
01130 ADANA*

#### KAYNAKLAR

1. Parker M.M, Parrillo J.E.: Septic shock: hemodynamics and pathogenesis. JAMA. 250:3324, 1983.
2. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B.: 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. 20: 864,1992
3. Eliopoulos G.M., Eliopoulos C.T.: Antibiotic combinations. Should they be tested? Clinical Mikrobiology Reviews. 1: 139, 1988.
4. Murray B.E. Can antibiotic resistance be controlled? New Engl. J. Med. 330: 1229, 1994.
5. Austin O.M., Redmond H.P., Watson W.G. The beneficial effects of immunostimulation in posttraumatic sepsis. J. Surg. Res. 59:446, 1995.
6. Arslan E., Dalay C., Yavuz M., Gücü N., Acartürk S., Kyvaç K. Yanık Sepsisinin Tedavisinde Granulosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanımının İmmünolojik Sonuçları : Klinik Bir Çalışma. Türk Plast. Cerr. Dergisi. 6:2, 99-102, 1998.
7. Gessler P., Kirchmann N., Kientsch-Engel R. Serum concentrations of granulocyte colony -stimulating factor in healthy term and preterm neonates and in those with various diseases including bacterial infections. Blood. 84: 3177, 1993.
8. Herndon D.N., Barrow R.E., Kunkel K.R. ve ark. Effect of recombinant human growth hormone on donor site healing in severely burned children. Ann Surg. 212:424, 1990.
9. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: A report from the American Burn Association Patient Registry. J Burn Care & Rehab. 16:219, 1995.