



T. C. ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA GELİŞEN KARACİĞER İŞLEV
BOZUKLUĞU VE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Nigar RUSTAMOVA

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Fatih Oğuz ÖNDER

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2019



ACIBADEM
MEHMET ALİ AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ

T. C. ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA GELİŞEN KARACİĞER İŞLEV
BOZUKLUĞU VE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Nigar RUSTAMOVA

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Fatih Oğuz ÖNDER

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL

BEYAN

Bu çalışmada tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kuralların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları da tam olarak aktardığımı ve kullandığım kaynakları referanslarda gösterdiğimi belirtirim.

İsim, Soyisim: Nigar Rüstamova

İmza:

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, tüm yoğun çalışma koşullarına rağmen manevi desteğini her zaman hissettiren ve çok kıymetli vaktini benimle paylaşan tez danışmanım, hocam Doç. Dr. Fatih Oğuz Önder'e tüm içtenliğimle saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Gördüğüm ilk günden beri hayranlıkla izlediğim, her zaman etrafındaki insanlara örnek olan, bilimin yanında şiire ve edebiyata olan sevgisiyle hayata karşı heyecanını taze tutabilen, güven, neşe, huzur saçan, anne şevkatini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam Prof. Dr. A. Nurdan Tözün'e yoluma ışık tuttuğu için sonsuz minnetimi belirtmek isterim.

Genel yoğun bakım ünitesinde bilgi, tecrübe, disiplin, hoşgörü, mükemmel takım ruhunu hissettiren, yanında çalışabilmekten onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nahit Çakar'a sonsuz teşekkürümü sunarım. Ayrıca, her zaman güleryüzlülükle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sevgili genel yoğun bakım ünitesi uzmanları, hemşire ve personel heyetine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca bana mentörlük yapan, başım sıkışıp kapısını her çaldığımda tüm sorularıma içtenlikle yanıt veren, pratik çözümleriyle bana hep yardımcı olan, hocam Doç. Dr. Özlem Çelik'e çok teşekkürlerimi sunarım.

Aramızdan ayrılan, ama emeğini ve bana kattıklarını hiçbir zaman unutmayacağım, uzmanım Dr. Aytaç Karadağ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Eşsiz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım için her zaman minnettar olacağım, bütün değerli hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Eş kıdemliliğin yanısıra asistanlığım boyunca iyi ve kötü zamanlarımı paylaştığım, yol arkadaşım, sırdaşım Dr. Şeyma Bahşi'ye sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, bütün asistan arkadaşlarıma, Dr. Hatun Gür, Dr. İlham Gafarlı, Dr. Semih Özyurt, Dr. Ayşenur Hoş, Dr. Elif Koç, Dr. Öykü Beyaz'a samimi ve güzel arkadaşlık ortamı yarattıkları, zorlu eğitim süresini kolaylaştırdıkları ve keyifli kıldıkları için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca destekleriyle güçlendiğim, sevgileriyle huzur ve mutluluk bulduğum, emektar aileme var oldukları, hayatımı kolaylaştırdıkları için minnettarım.

Asistanlığımın ilk yıllarından itibaren yanımda olup, destekleri esirgemeyen çok değerli Turan Cennet'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Nigar Rüstamova

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	IV
TEŞEKKÜRLER.....	V
KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	XI
ŞEKİL LİSTESİ.....	XII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GENEL BİLGİLER, SEPSİS.....	5
1.1 Sepsisin tanımı, tanı ve kliniği.....	5
1.2 Sepsisin patofizyolojisi.....	10
1.3 Sepsis etiyolojisi.....	11
2. SEPSİSTE ORGAN DİSFONKSİYONU.....	13
2.1 Sepsiste akciğer disfonksiyonu.....	13
2.2 Sepsiste böbrek disfonksiyonu	13
2.3. Sepsiste kalp disfonksiyonu	15
2.4 Sepsiste mental durum.....	15
2.5 Sepsiste gastrointestinal sistem yanıtı	16
2.6 Sepsiste karaciğer disfonksiyonu.....	16
3. Sepsis Tedavisi.....	19
4.Amaç.....	20
5.Hastalar Ve Metod.....	22
6. İstatistik	23

7. Bulgular	25
7.1. Hasta ve kontrol grubunun seçimi.....	25
7.2 . Demografik veriler ve komorbiditeler.....	26
7.3. Klinik ve laboratuvar takip verileri.....	27
7.4. Tedavi verileri.....	30
7.5. Sonlanım noktaları.....	30
7.6. Mortaliteyi öngörmede yardımcı faktörler.....	31
7.7. Sağ kalımı etkileyen faktörler.....	32
7.8. Power analizi.....	33
8. Tartışma.....	34
9. Sonuç.....	42
10. Kaynaklar	43
11. Etik kurul.....	55
12. Özgeçmiş.....	57

KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ABH: Akut Böbrek Hasarı
ABY: Akut Böbrek Yetersizliği
AKIN: Acute Kidney Injury Network
ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu
ATP: Adenozin Tri-Fosfat
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
ALP: Alkalen Fosfotaz
BB: Beta Blokör
BKA: Böbrek Kan Akımı
BT: Bilgisayar Tomografi
CLP: Klepsiella Pneumonia
CLP: Çekal Ligasyon ve Ponksiyon
CO: Kardiyak output
CRP: C-Reaktif Protein
CVP: Santral Venöz Basınç
ÇOYS: Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu
DAMPs: Damage-Associated Molecular Pattern Molecules
DİK: Disseminated Intravascular Coagulation (Yaygın damariçi pıhtılaşma)
EDV: End-diyastolik volüm
EDP: End-diyastolik basınç
EGF: Endotelyal Growth Faktör
EF: Ejeksiyon Fraksiyon
FiO2. İnspire Edilen Oksijenin Fraksiyonu
GGT: Gamma Glutamil Transferaz
GİS: Gastro İntestinal Sistem
GKS: Glaskow Koma Skalası
GÜS: Genito Üriner Sistem

GSH: Glutation
Hb: Hemoglobin
HBV: Hepatit B Virüsü
HCC: Hepato Cellular Carsinom
HCV: Hepatit C Virüsü
İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
ICD: İnternational Classification of Disease
IFN- γ : Gama İnterferon
IL-1: İnterlökin 1
IL-2: İnterlökin 2
IL-6: İnterlökin 6
IL-8: İnterlökin 8
IL-10: İnterlökin 10
iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
İNR: İnternational Normalized Ratio
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KİT: Kemik İliği Transplantasyon
KPC: Kielin/Chordin-Like Protein
KOAH: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
KRE: Kreatinin
LPS: Lipopolisakkarid
MAP: Ortalama Arter Basıncı
MCP-1: Monosit Kemoreaktan Protein
MPV: Mean Platelet Volume
MODS: Multiply Organ Dysfunction Score (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
MOF: Multiorgan Yetmezliği
N/L: Nötrofil/Lenfosit
NIH: National Institutes of Heart
NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute

NK: Doğal Öldürücü Hücreler
NO: Nitrik Oksit
NE: Norepinefrin
OAB: Ortalama arter basıncı
PaO₂: Arteriyel Kandaki Parsiyel Oksijen Basıncı
PAMPs. Pathogen-Associated Molecular Pattern Molecules
PCT: Prokalsitonin
PDW: Platelet Distribution Width
PLT: Platelet
PMN: Polimorfonukleer
PTV: Portal Ven Trombozu
RA: Romatoid Artrit
RBC: Kırmızı Kan Hücresini
RİFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease
SAB: Sistolik Arterial Basınç
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SSC: Surviving Sepsis Campaign
SOFA: Sequential Organ Failure Score
qSOFA: Sequential Organ Failure Score
SOLD: Sepsis-Associated Liver Dysfunction (sepsis nedenli karaciğer bozukluğu)
SS: Solunum Sistemi
SSS: Santral Sinir Sistemi
TGF- β : Transforming Growth Factor- β
TLR4: Toll-like receptor 4
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TSST-1: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
WBC: Lökosit
VRE: Vankomisine dirençli enterokok
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Eski Sepsis evreleri

Tablo 2: Yeni Sepsis Evreleri

Tablo 3: SOFA skoru

Tablo 4: qSofa skoru

Tablo 5: SOFA skorunun mortalite oranı tablosu

Tablo 6: SOFA skorunun ilk 48 saatteki trendinin mortaliteyle ilişkisi

Tablo 7: Sepsis Sağkalım Grubunun 1.saat DEMET'i

Tablo 8: İlk 6 Saatte Yapılan Sıvı Resusitasyonunun Hedefleri

Tablo 9: Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Tablo 10: Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 11: Grupların laboratuvar verileri

Tablo 12: Gruplar arası asidoz ve laktik asidoz dağılımı

Tablo 13: Hastaların kan kültürlerindeki üreme sonuçları

Tablo 14: Gruplar arası hastanede, YB'da yatış süreleri, sepsis süresi ve exitus sayı ve oranları

Tablo 15: Sepsis mortalitesini öngörmeye ROC analizine göre anlamlı çıkan parametrelerin duyarlılık ve özgüllük oranları

Tablo 16: Lojistik regresyon analizinde öne çıkan mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörler listesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: SIRS, Enfeksiyon ve Sepsis nedenleri ve birbiri ile ilişkisi.

Şekil 2: Sepsis zamanı DAMP'lar, PAMP'lar ve sitokinler tübüler hücreleri hem tübülüs hem interstisyum tarafından zarar verebilir.

Şekil 3: Sepsisli hastada karaciğer fonksiyonu ve sepsise yanıtı

Şekil 4: Karaciğer SOFA skoru

Şekil 5: Taranan hasta grubu ve hasta seçimi

Şekil 6: Grupların kan kültürlerinde patojen üreme sıklığı

Şekil 7: Uygun ampirik antibiyotik seçimi ve sağ kalım ilişkisi

ÖZET

SEPSİS HASTALARINDA GELİŞEN KARACİĞER İŞLEV BOZUKLUĞU VE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

AMAÇ: Sepsis ve septik şok hastalarında karaciğer hasarının patofizyolojisini açıklayan çalışmalar olmasına rağmen mortaliteyi artıran nedenler bilinmemektedir. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan sepsis tanılı hastalarda karaciğer işlevlerinin bozulmasının prognoza etkisi araştırıldı. Ayrıca hastalarda mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerin tespit edilmesi amaçlandı.

HASTALAR VE METOD: Çalışmamıza 2013-2018 tarihleri arasında erişkin kalp-damar cerrahisi, dahili ve cerrahi yoğun bakım (YB) ünitelerinde takip edilen 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak alındı. Sepsis ve septik şok tanısında Sepsis-3 kriterleri kullanıldı. Toplam 1733 hasta dosyası tarandı. İmmüsuprese durumda olanlar, primer veya sekonder karaciğer hastalıkları veya karaciğer yaralanması olanlar, intra veya ekstrahepatik kolestazi olan hastalar araştırmamıza alınmadı. Karaciğer işlev bozukluğu olan 32 (Hasta grubu) ve olmayan 61(Kontrol grubu) sepsis tanılı hastanın verileri değerlendirildi. Sepsis karaciğeri tanısında Hepa-SOFA skoru kullanıldı. Sepsis veya septik şok tanılıları, hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları incelenerek retrospektif olarak doğrulandı. Hastaların enfeksiyon odağı, kronik hastalıkları, yatış süreleri, kültürlerdeki üremeleri, karaciğer dışı organ bozuklukları, laboratuvar verileri ve antibiyotik tedavileri incelemeye dahil edildi.

BULGULAR: Grupların yaş, cinsiyet, kronik komorbiditeleri arasında fark tespit edilmedi. Hasta grubunda, kontrol ile karşılaştırıldığında asidoz, laktik asidoz, çoklu bakteri üremesi (persistan bakteriyemi) daha sık görüldü. Laboratuvar verilerinde hemoglobin ve trombosit hasta grubunda daha düşük, prokalsitonin, SOFA skoru daha yüksek bulundu. Pozitif inotrop ilaç kullanımı hasta grubunda daha yüksek bulundu. Sepsis süresi ve YB yatış süresi hasta grubunda fazla bulundu.

Laboratuvar verilerinin ROC analizinde, total bilirubin ≥ 1.6 mg/dl olanlarda %65 duyarlılık ve %92 özgüllük ile sepsiste karaciğer disfonksiyonu geliştirmesinin öngörülebileceği bulundu. INR >1.25 değerinin %74 duyarlılık ve %74 özgüllük ile mortaliteyi öngörmekte yardımcı olduğu bulundu. Lojistik regresyon analizine göre mortaliteyi etkileyen faktörlere bakıldığında vakalarda doğru antibiyotiğin seçilmiş ol-

ması [Odds oranı 141 (5,4 – 3698); p=0,003] ve sepsis karaciğeri tanısı olması [96 (6,2-1495); p=0,001] mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörler olarak öne çıktığı görüldü.

SONUÇ: Total bilirubin ve INR düzeylerindeki yükselmenin erken fark edilmesi sepsis karaciğerini erken tespit etmede faydalı olabilir. Septik karaciğer hasarını ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktör ampirik antibiyotik seçimlerinin etkeni tedavi etmekte yetersiz kalmasıdır. Mevcut laboratuvar yöntemleri ile erken dönemde sepsise neden olan ajanın tespit edilmesi mümkün olmamaktadır. Mortalitenin azaltılması için ampirik antibiyotik seçimi protokollerinin gözden geçirilmesi ve sepsise neden olan ajanların daha kısa sürede tespit edebilecek yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelime: Sepsis, Septik Şok, Sepsis nedenli karaciğer disfonksiyonu, ampirik antibiyotik

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING LIVER FUNCTION DISORDER AND MORTALITY IN SEPSIS PATIENTS

ABSTRACT: Although there are several studies to investigate the pathogenesis of liver damage in sepsis, the factors associated with increased mortality clear in these patients. In our study, the effect of liver dysfunction on prognosis in sepsis was investigated in patients admitted to intensive care unit. In addition, it was aimed to determine other factors affecting mortality in patients.

PATIENTS AND METHODS: The patients, who were admitted to adult cardiovascular surgery, general surgery or internal medicine intensive care units between 2013-2018 and who are older than 18 years old were included in the study and data analysed retrospectively. Sepsis-3 definition criteria was used to diagnose sepsis. 1733 patients' case files were screened. Patients with primary or chronic secondary liver diseases or liver injury, or with intra or extrahepatic cholestasis were excluded from the study. Thirty two patients with sepsis related liver disease were included in the study group, and 61 patients with normal liver function were included in control group. Liver-SOFA score was used to diagnose sepsis related liver disease. Diagnoses of sepsis or septic shock were retrospectively confirmed at the time of diagnosis by examining clinical and laboratory results.

RESULTS: Age, gender or frequency of chronic comorbidities were similar between groups. Acidosis, lactic acidosis and multiple bacterial growth (persistent bacteremia) were more common in the study group. In the laboratory data, hemoglobin and platelet counts were significantly lower and procalcitonin and SOFA scores were higher in the study group. The frequency of positive inotropic medication use in the study group was higher. In addition, the duration of sepsis and ICU hospital stay was higher in the patient group.

According to the ROC analysis of the laboratory data, the total bilirubin level above 1.6 mg/dl could help to predict sepsis related liver disease with %65 sensitivity and %92 specificity. In addition: INR > 1.25 was found to be helpful in predicting mortality with %74 sensitivity and %74 specificity. According to logistic regression

analysis, the correct ampic antibiotic selection [Odds ratio 141 (5,4 - 3698); p = 0.003] and the diagnosis of sepsis liver [96 (6,2-1495); p = 0,001] were found to stand out as independent factors affecting the mortality.

CONCLUSION: Recognition of minor increases in total bilirubin or INR levels may help to early diagnose sepsis associated liver disease. Most important factor related to mortality in these patients is insufficiency of empirically chosen antibiotic in treating the causative agent of the sepsis. Current laboratory culture methods are insufficient for early diagnosis of septicemia agent. In order to decrease the mortality, protocols for empiric antibiotic selection should be re-evaluated in patients with sepsis and methods for rapid diagnosis of bacteremia agent should be developed.

Keywords: Sepsis, septic shock, sepsis associated liver dysfunction, ampic antibiotic

GENEL BİLGİLER

Sepsis tanımlaması, tanısı ve kliniği

“Sepsis” kelimesi ilk olarak Hipokrat tarafından, ‘Bağırsaktaki zararlı ürünlerle vücudun kendini zehirlenmesi sonucu oluşan hastalık’ olarak tanımlanmıştır (1). Hugo Schottmuller, 1914'te modern tanımını yapmıştır: “Sepsis, kan dolaşımına dahil olmuş mikrobiyal bir invazyonun oluşturduğu hastalık belirtileri tablosudur”(2). O zamandan yakın zamana kadar “bakteriyemi”, “septisemi”, “sepsis”, “sepsis sendromu” ve “septik şok” gibi terimler, herhangi bir spesifik tanı kriteri olmaksızın enfeksiyona sistemik yanıt veren hastalar için birbirinin yerine kullanılmıştır (3).

Sepsis Sağkalım Grubu (Surviving Sepsis Campaign, SSC) 2012, sepsisi “enfeksiyonun neden olduğu sistemik belirtileri ile birlikte enfeksiyonun varlığı (muhtemel veya belgelenmiş)” olarak tanımlanmıştır (4). Yakın dönemde “Üçüncü Uluslararası Mutabakat Tanımlama, Yoğun Bakım ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin Görevli Heyet'i (The Third International Consensus Definitions of Task Force of Intensive Care and European Intensive Care Association) sepsis ve septik şok tanımlarını gözden geçirmiştir (Sepsis-3 tanımı). Sepsis burada "enfeksiyona karşı abartılı konak yanıtına bağlı 2'den fazla ardışık organ hasarı skorunda (Sequential Organ Failure Score, SOFA) (Tablo 3) artış ile karakterize edilen çoklu organ disfonksiyonu" olarak tanımlanmıştır (5).

Zaman içerisinde septik şok tanımında da değişiklikler olmuştur. 2001 Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansında (2001 International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) (Sepsis-2), 90 mmHg'nin altında sistolik arter basıncı ile karakterize akut dolaşım yetmezliği durumu veya yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı 60 mmHg'nin altında veya ilk bakılan sistolik arter basıncında 40 mmHg'nin üzerinde düşüş olan vakaların septik şok olarak tanımlanmasını karara bağlanmıştır (6). SSC 2012 uluslararası kılavuzları 2012'deki tedavi hedefini ortalama arteriyel kan basıncının 65 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde ek kriter getirilmiştir (6). Sepsis-2 septik şok tanımında, serum laktat

seviyesi tanımın bir parçası olmamasına rağmen Sepsis-3 konsensusunda, hipotansiyon ve hiperlaktatemi kombinasyonunun, tek başına hipotansiyona kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda YBÜ mortalitesi ile ilişkili olduğu belirtilerek tanı kriterlerine dahil edilmiştir (7). Yüksek laktat seviyeleri sepsiste hücrel disfonksiyonu yansıtır (8). Sepsiste serum laktat düzeyinin eşik değerini belirlemek için yapılan kohort çalışmalarında ise net bir sonuç elde edilmemiştir. Ayrıca Sepsis-3 kriterlerinde 1992 yılından bu yana tanımda yer alan “Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu” (SIRS) ifadesi sepsis tanımından çıkartılmıştır (6).

Sepsis ve septik şok tanı kılavuzlarının yazılma amacı klinisyenlere erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi için gerekli bilgilerin sağlanması, epidemiyolojik çalışmaların ve klinik çalışmaların daha tutarlı olması ve sonuçların standartlaştırılmış biçimde raporlamasını sağlamak ve çalışmaların karşılaştırılabilirliğini arttırmaktır. Geçmişte, sepsis ve septik şok için farklı tanımlamalar kullanılmış olması referans alınan klinik değişkenlerin farklılıklarından kaynaklanmaktadır ve çalışmaların karşılaştırılabilir olmasında engel teşkil etmektedir (9).

Sepsis küresel bir sağlık sorunudur, yılda 5 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Ülkeler arasında oranlar değişmekle birlikte, son 40 yılda insidansının artmaya devam ettiği bildirilmiştir. Hasta popülasyonundaki potansiyel farklılıkların yanı sıra, rapor edilen oranlardaki değişiklik, tanımlama stratejilerindeki çeşitlilik, sağlık hizmetlerine erişim ve tanıya ilişkin farkındalığı da yansıtmaktadır. Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, komorbid hastalık, enfeksiyon tipi ve yeri gibi faktörler sepsis gelişimini ve sonuçlarını etkilemektedir (10). Tedavilerde ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen, mortalite üzerindeki etkisi büyük ölçüde devam etmektedir. Sepsis insidansının, sepsise daha duyarlı olan yaşlı hasta sayısının artması ile birlikte yılda %1.5 oranında büyümesi beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda yaklaşık 1 milyon vaka rapor edilmekte ve sepsisli hastaların yaklaşık % 50'sinin yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmesi gerekmektedir. Sepsis, yoğun bakım ünitelerine olan yatışların %10'undan sorumludur (11,12).

2016'ya kadarki bilinen sepsis evreleri Tablo 1'de, ondan sonra, yani Sepsis 3 tanımlamasındaki sepsis evreleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Eski Sepsis Evreleri

SİRS	SEPSİS	CİDDİ SEPSİS	SEPTİK ŞOK
------	--------	--------------	------------

SİRS kriterleri (Bu ifade kullanımdan kaldırılmıştır)

-Ateş ≥ 38 °C veya ≤ 36 °C

-Kalp hızı >90 atım/dk

-Solunum hızı >20 /dk

-Lökosit sayısı ≥ 12.000 /mL veya ≤ 4.000 /mL veya lökosit sayısı normal olmasına karşın immatür nötrofillerin >10 olması

Eski sepsis tanımı: 2 SİRS kriteri ile birlikte mutlak veya şüpheli enfeksiyon durumu.

Ciddi sepsis tanımı: Sepsis+Son dönem organ yetmezlik bulguları + Hipotansiyon (SAB <90 mmHg) + laktat > 2 mmol olması.

Eski Septik şok tanımı: Sıvı resüsitasyonuna dirençli ciddi sepsis + son dönem organ yetmezlik bulguları + Hipotansiyon (SAB <90 mmHg) + laktat > 2 mmol.

Tablo 2: Yeni Sepsis Evreleri

ENFEKSİYON	SEPSİS	SEPTİK ŞOK
------------	--------	------------

Enfeksiyon: Etkene ikincil gelişen bozulmamış sistemik konak yanıtıdır. Sadece enfeksiyonun olduğu organın disfonksiyonu görülür.

Sepsis: Enfeksiyon+enfeksiyona ikincil gelişen bozulmuş sistemik konak yanıtıdır. (qSofa ≥ 2 (SAB <90 mmHg, GKS ≤ 13 , SS ≥ 22) (Tablo 4))

Septik şok: Sepsis+ Vazopressör infüzyonu ile OAB ≥ 65 mmHg ve yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen serum laktat ≥ 2 mmol olmasıdır. Özellikle dolaşimsal,

hücresel ve metabolik anormalliklerin eşlik ettiği, daha yüksek mortalite riski taşıyan sepsisin bir alt kümesi olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3: SOFA skoru

	1**	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	≤400;MVvar/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV var	<100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin> 5 veya adrenalin ≤ 0.1 veya noradrenalin≤ 0.1*	Dopamin>15 veya adrenalin >0.1 veya Noradrenalin >0.1*
Karaciğer Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	<20
Böbrek Kreatinin mg/dL veya idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 idrar debisi ≤500mL/gün	>5 İdrar debisi <200mL/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

*Adrenerjik ilaçlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz: mikrogram/kg/dk)

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315:801–810 (5)

Tablo 4: qSOFA skoru

Solunum sayısı	≥22/dk
Bilinç bozukluğu GKS	≤ 13
Sistolik kan basıncı	≤ 100 mmHg

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801–810 (5)

SOFA, Lojistik Organ Disfonksiyon Sisteminden (LODS) daha çok bilinir, duyarlılık ve özgülüğü daha yüksek ve uygulaması daha basittir. SOFA skorunun 2 ve üzeri olması sepsis için alt limit olarak kullanılması önerilir. Hastanın enfeksiyonun başlangıcından önce (akut veya kronik) organ disfonksiyonu olduğu bilinmedikçe, başlangıçtaki SOFA skorunun sıfır olduğu varsayılmalıdır. İki veya daha fazla SOFA skoru değişimi olan hastalar yaklaşık %10 genel mortalite riskine sahiptirler (13). Bu ST-segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü için %8,1'lik genel mortalite oranından daha yüksektir(14). Septik Şokta ise mortalite oranları %40'larda seyredir. Sepsisle başvuran tüm hastaların %40-60'ında çoklu organ disfonksiyonu görülür (15). Hastanın başlangıçtaki risk düzeyine bağlı olarak, SOFA skorunun 2 veya daha yüksek olması, 2-4 kat daha düşük bir SOFA skoru olan hastalarla karşılaştırıldığında, ölüm riskinin 2-25 kat arttığı belirlenmiştir. Tablo 5 ve Tablo 6'da daha ayrıntılı oranlar anlatılmıştır.

Tablo 5: SOFA skorunun mortalite oranı tablosu

SOFA SKORUNA GÖRE MORTALİTE ORANI	
0 - 6	<% 10
7 - 9	% 15-20
10 - 12	%40-50
13 - 14	%50-60
15	>% 80
16 - 24	>%90

Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26(11):1793-800..(16)

Tablo 6: SOFA skorunun ilk 48 saatteki değişimin mortaliteyle ilişkisi

SOFA skoru eğirisinin mortaliteye etkisi	
Artan	>%50
Değişmeyen	%27-35
Azalan	<%27

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8 (17)

Sepsis Patofizyolojisi

Lipo-polisakkarid-A başta olmak üzere bakteriyel ürünler, sepsisin klinik belirtilerine aracılık eden sitokinlerin ve diğer immün modülatörlerin salgılanmasını neden olurlar (18). Enflamatuar mediatör salınımı, kendi kendini uyarıcı bir döngü halinde devam eder ve interlökin -1 (IL-1), trombosit aktive edici faktör, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere birçok mediyatörün serbest bırakılmasıyla sitokin seviyelerini daha da artırır ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), makrofajların ve lenfositlerin sürekli aktivasyonuna yol açar (18). Tüm bu döngüsel immünolojik dengesizlik durumu, yıkıcı bir süreç oluşturur. İnterlökinler, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) ve diğer koloni uyarıcı faktörler, Lipo-polisakkarid A ile birlikte monositler ve makrofajların etkileşimlerinden dakikalar sonra hızla üretilir (19). Oksidatif fosforilasyondan sorumlu mitokondriyal transmembran potansiyeli gradyanı da azalarak mitokondriyal disfonksiyona ve doku düzeyinde hipoksiye sebep olur. Bir diğer faktör NO, bölgesel hipoperfüzyon nedeni olarak bilinir ve septik şokun vazodilatasyonunda merkezi bir rol oynar. (20)

Organ disfonksiyonu veya organ yetmezliği, sepsisin ilk klinik belirtisi olabilir ve her bir organ sistemi, sepsisin inflamatuvar, immün dengesizliğinden etkilenebilir (21) Organ yetmezliğinin derecesi arttıkça mortalite riski artar. Vasküler endotelyum, dolaşımdaki inflamatuvar mediatörlerin-reaktif oksijen türleri, litik enzimler ve vazoaktif maddeler (örn., NO ve endotelial büyüme faktörleri (EGF)) etkisine en çok maruz kaldığından mikrosirkülütüvar sistem sepsis hasarı için temel hedef organdır.

(22). Bu nedenle, 2010 yılında NIH NHLBI Kan Hastalıkları Enstitüsü tarafından yapılandırılan Sepsiste Kan Sistemleri Yanıtı Çalışma Grubu, sepsisi çoklu organ yetersizliğinden sorumlu mikro-dolaşımda geri dönüşümlü veya geri dönüşümü olmayan hasara yol açan intravasküler ve ekstravasküler enfeksiyonlara yanıt olarak ciddi bir endotelial disfonksiyonu sendromu olarak yeniden tanımlamıştır (23,24). Mikrosirkülör bozulmaya yetersiz eritrosit fonksiyonu da eklendiğinde buna hipoksik hipoksi adı verilir. Direkt sitotoksitede ise endotoksin, TNF- α ve NO, mitokondriyal elektron transportunda hasara yol açarak enerji metabolizmasında düzensizliğe neden olur. Buna sitopatik veya histotoksik anoksi denir, oksijen olmasına rağmen hücrelerin onu kullanamaması söz konusudur. Sepsis durumunda ek olarak proinflamatuvar sitokinler aktif makrofajlarda ve nötrofillerde apoptozisi yavaşlatır, fakat diğer dokularda (örn., bağırsak epitelyumu) apoptozisini hızlandırır. Sonuç olarak organların maksimum oksijeni ihtiyacı karşılanamaz.

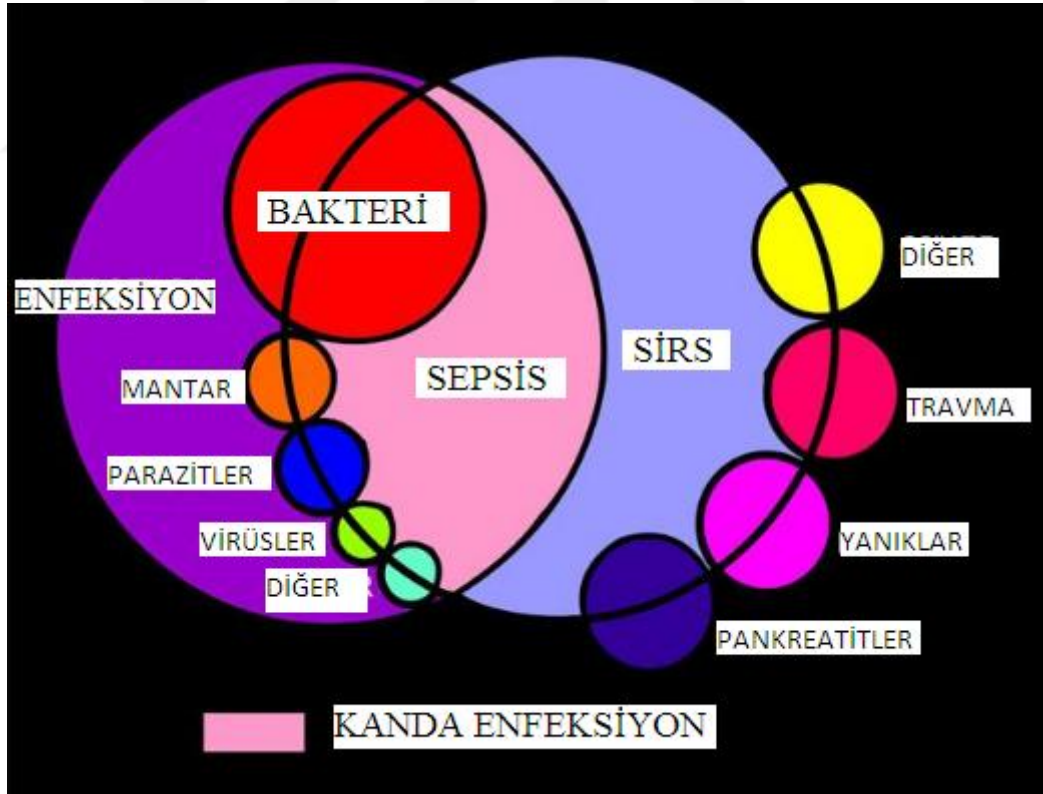
Septik şok ve SIRS, katekolamin ve sıvı uygulamasına direnç gösterebilen geri dönüşümlü miyokardiyal depresyon ile karakterizedir. "Miyokardiyal depresan faktörü" muhtemelen TNF- α , IL-1 β , diğer sitokinler sonucudur ve NO'nun sinerjik etkilerini de içeren bu patogenez ile ilişkilidir (21). Bu akut stres diyastolik disfonksiyona, katekolamin direncine ve adrenerjik yanıt verme yetersizliğine sebep olur.

Sepsis Etiyolojisi

Enfeksiyon kaynağı olduğu varsayılan organ sisteminin florası etiyojide anahtar rol oynar. Deri bütünlüğünün bozulması ve yaralanma, iç organ perforasyonu, urosepsis gibi kontrolden çıkmış organ içi enfeksiyonlar, uzun süre mekanik ventilasyon, immunsuprese durumda olmak, sepsiste riskini ve sepsine neden olabilen mikrobial etken çeşitliğini artırır.

Farklı çalışmalarda sepsis hastalarında gram negatif bakteriler % 20-64, gram pozitif bakterilerin ise % 27-74 oranında izole edildiği bildirilmiştir. Gram-negatif bakteriyel sepsiste izole edilen en sık etkenler arasında E.coli, Enterobacter, Pseudomonas, Proteus, Acinetobacter, Klebsiella sayılabilir. Öte yandan, izole edilen

gram-pozitif bakteriler arasında en sık karşılaşılan ajanlar koagülaz negatif stafilokok, S. aureus ve Enterococcus olarak belirlenmiştir (25). Mikroorganizmaların gelişimi dolaşım sistemine geçmeleri sepsis için yeterli değildir. Patojen toksinlerinin vücudun bir bölgesine veya sistemin tümüne yayılması da sepsisi başlatabilir. Bazı sepsis hastalarında birden çok bakteri bir arada sorumlu olabilir. Özellikle Gram-, Gram+ bakteriler çoğunluk olsa da son zamanlarda fungal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. İnvaziv fungal enfeksiyonlar, kritik hastalıklarda giderek artan sıklıkta sepsise neden olmakta, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Candida türleri, fungal sepsiste en sık görülen fungal ajanlar olup, hastane enfeksiyonlarının % 10 - % 15'ini, şiddetli sepsis ve septik şokun tüm vakalarının yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır. Birleşik Devletler'deki dördüncü en yaygın kan dolaşım izolatlarıdır (26). Mayalar ve küfler arasında Candida ve Aspergillus türleri, yoğun bakım ünitesi dahil olmak üzere en sık görülen nozokomiyal fungal patojenlerdir(27-29). (Şekil 1)



Şekil 1: SIRS, Enfeksiyon ve Sepsis nedenleri ve birbiri ile ilişkisi

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. 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(6):864-874"den uyarlanmıştır (30).

İmmün sistemi baskılanmış olan hasta sayısı hızla artmaktadır. Risk faktörleri arasında uzun süreli hastane yatışları, aşırı kilo kaybı, major tıbbi veya cerrahi işlemler ve YB ünitesine yatış sayılabilir. Kanser hastaları kanser olmayan hastalara göre sepsise yaklaşık 10 kat daha duyarlıdır ve sepsis kaynaklı ölümler kanser hastaları arasında tüm ölümlerin %8,5'ini oluşturur (31). Alkol bağımlılığı olanlarda alkol olmayanlara göre daha yüksek sepsis oranları (%12.9 vs% 7.6), organ yetmezliği (% 67.3'e karşılık% 45.8), septik şok (% 3.6'ya karşılık% 2.1) ve yüksek mortalite oranı (% 9.4'e karşılık% 7.5) bildirilmiştir (32).

Sepsiste Akciğer disfonksiyonu

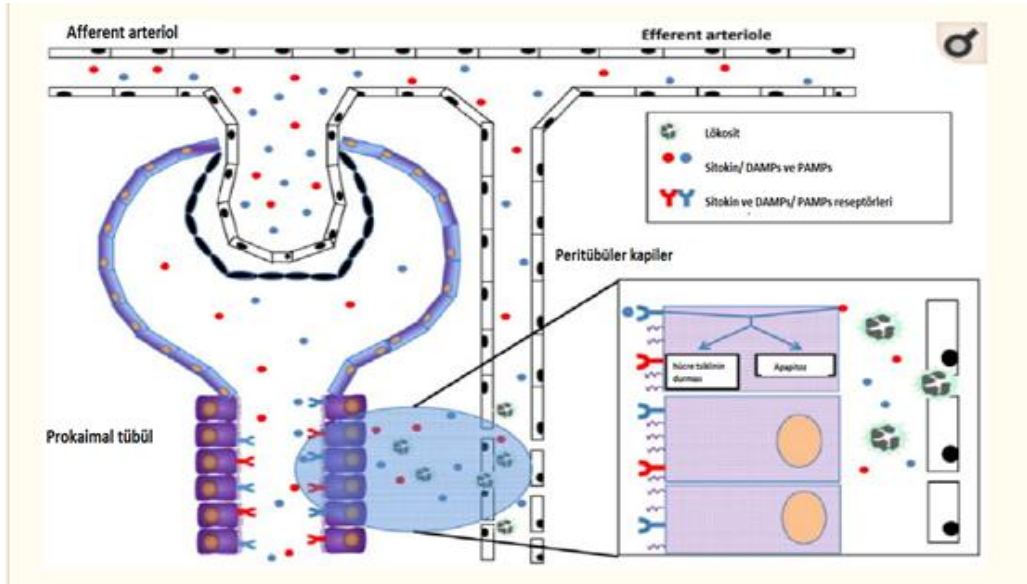
Sepsis kaynaklı akciğer enflamasyonu, kalıcı fibrozisle sonuçlanabilen akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) yol açabilir. Sepsis, ARDS'nin en sık nedenidir ve tüm olguların yaklaşık yarısını oluşturur(33). Sepsisli hastalarda, ARDS'ye ilerleme hızlıdır ve hastane içi mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (34,35). İnsidansı, batı ülkelerinde yaklaşık % 6-7'dir (34,35). Kore Çalışma Grubu Solunum Yetmezliği verilerine göre, sepsis kaynaklı ARDS insidansı Kore'de %6,8'dir (306 / 4,515) (yayınlanmamış veriler).

Sepsis kaynaklı ARDS, aşırı enflamatuar ve koagülopatik yanıtlar tarafından yönlendirilen kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir (36). İlk eksüdatif fazın kilit faktörleri mikrovasküler disfonksiyon, endotelyal ve alveolar epitelyal tabakaların bariyer bütünlüğünün kaybolmasıdır (33). Takip eden fibro-proliferatif onarım fazı sırasında, tip 2 epitelyal hücrelerin proliferasyonunu ve akciğerde lokal yeni kolajen üretimini içerir (37). ARDS'den sağ kalanların çoğunda, ARDS klinik olarak çözüldükten sonra bir süre bu pulmoner fibrozisin kalıntıları bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde (38) ve fonksiyonel testlerde bozukluklar şeklinde sürebilir (39-42).

Sepsiste Böbrek disfonksiyonu

Akut böbrek hasarı hastanede (ABH) yatan hastaların %1-35'inde görülür ve yüksek mortalite riskine sahiptir (43). Cerrahi işlem sonrası ABH insidansı yaklaşık %1 olarak bildirilirken, kritik hastalardaki insidans % 70 gibi yüksek bir orana sahip olabilir. ABH çoklu organ disfonksiyon sendromunun bir parçası olduğunda ise

hastane içi mortalite %50'lere çıkar. (44,45). Sepsis ile indüklenen akut böbrek yetersizliğinin (ABY) iskemiden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Toplam böbrek kan akımının (BKA) sepsis sırasında genel olarak bozulmadığı ve ABY'nin normal veya hatta artmış BKA varlığında gelişebileceğine dair yeni kanıtlar nedeniyle bu genel kanaat günümüzde sorgulanmaktadır. Hayvan ve insan çalışmaları, tübüler epitelyal hücrelerin uyarıcı zararlı sinyallere tepki vermesinin renal disfonksiyondan sorumlu olduğunu göstermektedir. Son kanıtlar, etiolojisinden sorumlu tek bir mekanizma yerine, sepsisin, birbirini kuvvetlendiren ve sonuç olarak klinik ABY'ye yol açan hücresel mekanizmalar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Mikrodolaşım, bu mekanizmaların bir araya geldiği, zararlı etkilerin ortaya çıktığı belki de en önemli fizyolojik bölümdür. Bu mekanizmalar arasında endotel disfonksiyonu, inflamasyon, pıhtılaşma bozukluğu ve hasara adaptif hücre yanıtları yer alır (Şekil 2) (46). Bu nedenle, Zarbock A., Gomez H. ve Kellum J.A. kendi çalışmalarında sepsis sırasında böbreğin erken disfonksiyonunda en önemli faktörün, peritübüler mikrovasküler disfonksiyonun ürettiği amplifiye inflamatuvar sinyale yanıt olarak tübüler epitelyal hücrelerin biyo-enerjik baskılanması olduğunu öne sürmüşlerdir (47).



Şekil 2: Sepsis zamanı DAMP'lar, PAMP'lar ve sitokinler tübüler hücreleri hem tübülüs hem interstisyum tarafından zarar verebilir.

Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international*. 2012;81:819–25'dan uyarlanmıştır (48)

Sepsiste Kalp disfonksiyonu

Kardiyak disfonksiyon şiddetli sepsisin bir sonucu olarak gelişir (49-51) ve bozulmuş kontraktilite (52), diyastolik disfonksiyonun yanı sıra azalmış kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile karakterizedir (53). Kardiyak disfonksiyon, şiddetli sepsisin neden olduğu multiorgan yetmezliğinin önemli bir bileşenidir (54,55). Sistolik veya diyastolik disfonksiyonu olan ya da her ikisinin kombinasyonu olan sepsis hastaları, sepsis tanısı konan ancak diyastolik veya sistolik disfonksiyonu olmayanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (56).

Septik şok sırasında miyokardiyal depresyonun altında yatan mekanizmalar iyi bilinmemektedir. İnflamasyon sitokinleri IL-1 (57,58), IL-8 (58) ve septik şok sırasında artmış TNF α (57-59), kardiyak fonksiyon bozukluğundan sorumlu olabilirler. Ayrıca, bozulmuş nitrik oksit üretimi (60-62) ve bozulmuş kalsiyum homeostazı ile ilişkili bulunmuştur (63,64). Sepsiste azalmış kardiyak kontraktiliteye yol açan β -adrenerjik sinyal yanıtında bozulma da mevcuttur (65). Ayrıca, kanıtlar kardiyomiyositlerde bozulmuş metabolizma ve enerji üretiminin azalması ile septik kardiyak disfonksiyonu ilişkilendirmektedir.

Sepsisle ilişkili kardiyak disfonksiyon, artmış inflamasyon, bozulmuş enerji üretimi ve kalpteki zayıflatılmış adrenerjik sinyal ile ilişkilidir. Bu bileşenlerin her birinin kardiyak fonksiyonu düzeltmek için çözülmesi önemli olmakla birlikte, septik hastalarda terapötik yaklaşımların muhtemelen kalpte enerji üretiminin uyarılması ile birlikte anti-enflamatuar tedavi kombinasyonunu içermesi gerektiği düşünülebilir. Ayrıca, kardiyak adrenerjik iletimi ve özellikle de fonksiyonel işlevini düzeltmeyi amaçlayan müdahaleler, kontraktiliteyi artırarak ve kardiyak inflamasyonu azaltarak ikili etkilere sahip olabilir (66).

Sepsiste mental durum

Sistemik enfeksiyon genellikle deliryumdan komaya, nöbet veya fokal nörolojik bulgulara kadar değişen bilinç değişikliği ile karakterize beyin disfonksiyonu yapabilir. Patofizyolojisi, serebral perfüzyon yetersizliği, endotel aktivasyon, kan-beyin bariyerinin bozulması ve nörotoksik mediyatörlerin geçişi sonucu gelişen nöroinflamatuvar bir sürece ikincil bir iskemik durumu içerir (67). Bu beyin

disfonksiyonu artan mortalite, morbidite ve uzun dönem kognitif yetersizlik ile ilişkilidir. Hepatik, üremik veya respiratuar ensefalopati, metabolik bozukluklar, aşırı ilaç dozu, sedatif veya opioid yoksunluğu veya kullanımı, alkol yoksunluk delirium veya Wernicke ensefalopatisi ana ayırıcı tanılardır. Halen, tedavi esas olarak sepsisin kontrol edilmesinden ibarettir.

Sepsiste gastrointestinal yanıt

Septik şok, enteral emilimi yavaşlatabilecek paralitik ileus'a neden olabilir. Bu durumda yüksek protein ve kalori gereksinimleri karşısında optimal besin alımı yetersiz kalır. Glutamin normal enterosit fonksiyonu için gereklidir. Sepsis döneminde enteral alım veya emilim kısıtlılığı, total parenteral nütrisyonunda (TPN) glutamin eksikliği bağırsak duvarı hücrelerinin parçalanmasına ve bağırsak florasının dolaşıma translokasyonuna yol açar. Bu translokasyon sepsise yol açan faktörlerden biri olabilir. Yetersiz glutamin seviyelerine ek olarak, barsak duvarındaki lökosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin yanı sıra B hücre ve T hücre sayılarının azalması immün yanıtta yetersizliğe sebep olabilir (68).

Sepsiste karaciğer disfonksiyonu

Karaciğer sepsise cevapta lenfoid organ olarak çalışır, bakterileri temizlemede, enflamatuar yanıtlara aracılık etmede, böbrek yetmezliği, akut akciğer hasarı ve koagülasyonda kritik rol oynar.

Sepsiste gelişen karaciğer aracılı immün yanıt çift kenarlı bir kılıç gibi davranır: bakterileri ve toksinleri temizler, ancak inflamasyonu artırır, bağışıklığı baskılar ve organ hasarına neden olur. Kupffer hücreleri kan dolaşımındaki bakterileri temizlemede trombositler ve nötrofillerle iş birliği yaparlar (69). Kupffer hücreleri bakterileri yakaladığında, trombositler üzerindeki glikoprotein-Ib ile hücreler üzerindeki von Willebrand faktörü ile etkileşerek hücreye sıkıca yapışırlar. Trombositlerin agregasyonu bakterilerin Kupffer hücrelerinden kurtulma olasılığını azaltır (69). Ayrıca nötrofiller, endotoksemi ve sepsis sırasında Kupffer hücreleri tarafından salgılanan kemokinler yoluyla karaciğer sinüzoidlerine göç ederler. Daha sonra trombositler nötrofillerle etkileşir ve nötrofiller mikropları yakalamak ve ortadan kaldırmak için hücre dışı diğer mekanizmaları uyarırlar (69). Karaciğerdeki B hücreleri de fagositoz ve bakteriyel klirenslere katılırlar (70). Nakashima et al. (70) immünooglobulin M pozitif olan fare karaciğerindeki B hücrelerinin bakterileri

fagosite ederek Kupffer hücreler gibi davrandığını bulmuşlardır. Dalak dahil diğer organlardaki B hücreleri böyle bir işlev göstermez. Bu nedenle, karaciğerdeki birçok hücre, fagositoz ile bakterileri dolaşımdan temizleme yeteneğine sahiptir. Böylece karaciğer, sepsis ile ilişkili sistemik organ hasarını önlemede rol oynar.

Karaciğer şok tetikleyicilerinin (Heat-shock protein) ana hedefi ve aynı zamanda enflamatuar yanıtın esas kaynağıdır. Hepatositlerde etki sonucunda, sentetik aktivite, safra oluşumu, safra akışı ve glukoz metabolizması tümüyle etkilenir ve zayıflar. Masif kan transfüzyonu, beslenme desteği, immüno-supresyon etkisi, metabolik anormallikler, bozulmuş ilaç oksidasyonu ve miyokardiyal işlev bozukluğu kötü prognoza katkıda bulunabilir.

Karaciğer disfonksiyonu, azalan sentez veya azalmış temizleme fonksiyonu gibi hepatosellüler fonksiyonlardaki değişikliklerden oluşur. Karaciğer hasarı, hepatositlerde geri dönüşümsüz bir yaralanma olarak tanımlanır. Karaciğer yetmezliği karaciğerde sürekli, ciddi hasar ve karaciğer hücrelerinin %80-90'ında işlev kaybı olarak tanımlanır (71).

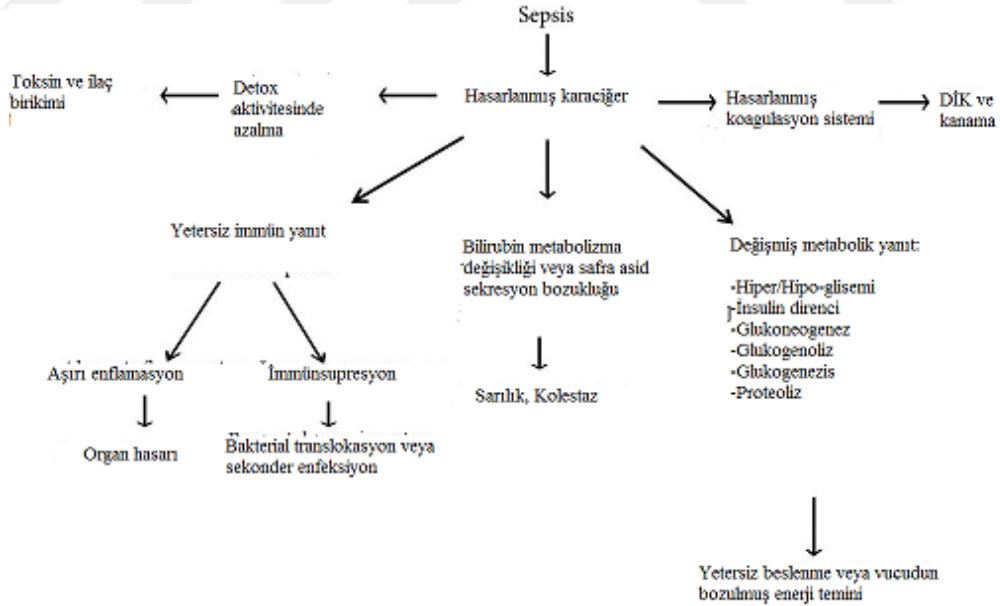
Sepsiste karaciğer disfonksiyonu, enfektif ve toksik maddelerin sistemik dolaşıma yayılmasına neden olur. Sepsise bağlı karaciğer disfonksiyonu, sepsisin başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer yetmezliği (“şok karaciğeri”) bilirubin ve karaciğer enzimlerindeki yükselmeler, koagülasyon bozukluğu ve amonyak gibi toksinlerde artış, ensefalopatinin gelişmesine neden olabilir.

Sepsis ile ilişkili karaciğer hasarının patolojisi hayvan modelleriyle çalışılmıştır. Sıçanlarda Cl. pneumonia (CLP) ile indüklenen sepsiste, erken dönemde karaciğerde önemli histolojik değişiklikler olmaksızın glukoz metabolizması, ilaç detoksifikasyonu ve oksitleme gibi fonksiyonlarında baskılanma olduğu raporlanmıştır. Metabolik süreçlerde olduğu gibi hepatik transkriptomdaki değişikliklerin, sıçan sepsis modelinde, sepsis başlangıcından 6 saat sonra meydana geldiği gösterilmiştir. Sepsis başlangıcından onbeş saat sonra ise safra asitlerinin konjugasyonunda sorun geliştiği görülmüştür. Bu moleküler, biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikleri takiben hepatosit apoptozisi, nekrozu ve nötrofil birikimi ile ilişkili olan kolestaz ve hepatosellüler hasar gözlenmiştir (72). Şiddetli CLP

sepsisinden farklı olarak orta ağırlıklı sepsiste hepatosit rejenerasyonu olabildiği görülmüştür (73).

Daha önce yapılan otopsi çalışmalarında sepsisten ölen hastaların çoğunda hepatit ve karaciğer steatozu saptanmıştır. Hepatik lezyonlar arasında portal inflamasyon, sentrilobüler nekroz, lobüler inflamasyon, hepatoselüler apoptoz, kolanjit / kolanjiolit ve steatoz tespit edilmiş (74). Farelerde deneysel olarak uyarılmış, uzun süreli sepsiste hepatik fibrozisin gelişebildiği gösterilmiştir (75).

Karaciğer kan dolaşımını sterilize etmek ve detoksifiye etmekle sorumlu olduğundan, karaciğer sepsiste bakteriyel ve toksin klirensinde kritik bir rol oynar (76) (Şekil 3). İntravenöz basil enjeksiyonu ertesinde ilk 10 dakikada toplam basilinin %60'ından fazlasının karaciğer tarafından kan dolaşımından temizlenebildiği ve enjeksiyondan 6 saat sonra enjekte edilen basillerin %80'inden fazlasının karaciğerde tutulduğu gösterilmiştir (75). Bakteriyel enfeksiyonda inflamasyonun anahtar indükleyicisi olan lipopolisakkarit (LPS), esas olarak karaciğer tarafından temizlenir (77). Karaciğer işlevlerinde bozukluk gelişmesi vücudun enfeksiyona karşı defansını daha da azaltarak sepsisin ilerlemesine yol açabilir.



Şekil 3: Sepsisli hastada karaciğer fonksiyonu ve sepsise yanıtı

Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. Int Rev Immunol. 2014 Nov-Dec;33(6):498-510'dan uyarlanmıştır.(96)

SEPSİS TEDAVİSİ

Son on yılda yapılan klinik çalışmalar, septik şokla ilişkili ölüm oranının% 24 ile% 41 arasında olduğunu göstermiştir (78). Sepsis ve septik şokta erken ve agresif tedavi sağ kalım şansını artırır. Sepsis Sağkalım Grubunun (SSC) 2004 yılında “Sepsis demeti” adlı kanıta dayalı kılavuz yayınlamıştır (Tablo 7)(79). SSC tarafından yayınlanan yayın kılavuzundan sonra geliştirilen demetler, 2005'ten bu yana sepsis tanı ve tedavisinde kalitenin iyileştirmesinin temel taşı olmuştur (80).

Tablo 7: Sepsis Sağkalım Grubunun 1.saat demeti.

Levi at al

- * Laktat ölçümü yapılmalı. >2 ise yeniden ölçülmeli.
- * Antibiyotik başlamadan önce kan kültürü alınmalı.
- * Geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı.
- * Hipotansiyon veya laktat ≥ 4 olanlarda 30ml/kg/3 saat kristalloid başlanmalı.
- * Sıvı resusitasyonu zamanı veya sonrasında OAB <65 mm Hg altında olursa vazopressor başlanmalı.

SSC revizyonundaki en önemli değişiklik 3. saat ve 6. saat demetlerinin tek bir “1.saat demetinde” birleştirilmesidir. Bu sepsis ve septik şoku olan hastalarda tedavinin hızlandırılmasına katkı sağlar ve klinisyenlerin özellikle hipotansiyonlu hastalarda tedaviye başlamasını kolaylaştırır. Sıvı resusitasyonunun hedefleri Tablo 8’ de verilmiştir (79).

Tablo 8: İlk 6 Saatte Yapılan Sıvı Resusitasyonunun Hedefleri

1. CVP $\geq 8-12$ mmHg
2. OAB ≥ 65 mmHg
3. İdrar çıkışı $\geq 0,5$ ml/kg/saat
4. Santral venöz oksijen saturasyonu ≥ 70 veya mikso venöz oksijen saturasyonu ≥ 65

Serum laktat artışı doku perfüzyonunun doğrudan bir ölçütü olmasa da (81), doku hipoksisini, aşırı beta-adrenerjik stimülasyonun neden olduğu hızlandırılmış aerobik glikolizi gösterebileceğinden tanıda, takipte ve prognozda kullanılabilir (82). Randomize kontrollü çalışmalar laktat kılavuzluğunda sıvı resusitasyonu ile mortalitede anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (83,84). Laktat düzeyleri

yükseldiğinde (> 2mmol / L) sıvı resüsitasyonunu yönlendirilmek için 2–4 saat içerisinde yeniden değerlendirilmelidir (83).

Uygun bir antimikrobiyalın ilk dozundan sonra birkaç dakika içinde alınan kültürler steril sonuçlanabilir (85). Bu nedenle patojenlerin belirlenmesi ve doğru tedavi verilebilmesi için antibiyotik verilmeden önce kültürler alınmalıdır (86). Uygun kan kültürleri en az iki set şeklinde (aerobik ve anaerobik) alınmalı.

Sepsis veya septik şokla başvuran hastalar için tüm olası patojenleri kapsayacak şekilde ampirik bir veya daha fazla intravenöz geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi hemen başlanmalıdır(Tablo 9) (87-88). Ampirik antimikrobiyal tedavi, patojen tanımlaması ve duyarlılıkları belirlendikten sonra daraltılmalı veya enfeksiyon durumu ekarte edilirse sonlandırılmalıdır. Enfeksiyon geliştiğinde şüphe edildiği zaman en kısa sürede tedavi başlanması sepsis yönetiminin önemli bir unsuru olmaya devam etmektedir.

Tablo 9: Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Şüphelenilen Enfeksiyon Bölgesi	Antibiyotik Rejimi
Pnömoni	
Toplum kökenli	İkinci ya da üçüncü kuşak sefalosporin + Makrolid
Hastane kökenli	Anti psödomonal betalaktam / Karbapenem + Aminoglikozid
Üriner sistem	
Toplum kökenli	Sulbaktam-ampisilin / üçüncü kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
Hastane kökenli	Antipsödomonal betalaktam + Aminoglikozid
Deri ve yumuşak doku	
Toplum kökenli	Penisilin G + Antistafilokokkal betalaktam
Hastane kökenli	Antipsödomonal betalaktam / üçüncü kuşak sefalosporin + aminoglikozid
Intra-abdominal ve bilier sistem	
Toplum kökenli	Metronidazo/kлиндamisın + Kinolon / üçüncü kuşak sefalosporin
Hastane kökenli	Karbapenem +Antifungal ?
Nötropenik	Antipsödomonal betalaktam / Sefepim + Aminoglikozid

Munford, R.S., Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock, in Principles and Practice of Infectious Diseases, G.L. Mandell, J.E. Bennet, and Dolin, Editors. 2005, Churchill Livingstone: Philadelphia, PA. p. 906-925 uyarlanmıştır. (88)

Erken ve etkin sıvı resüsitasyonu sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu veya septik şokun stabilizasyonu için önemlidir. İlk sıvı resüsitasyon sepsis ve / veya hipotansiyon ve yüksek laktat olan bir hastada hemen başlamalı ve 3 saat içinde en az 30 mL / kg kristaloid verilmelidir. Çok az sayıda literatür, bu hacmi desteklemek için kontrollü veriler içermekle beraber, yakın zamandaki müdahaleler bunu, resüsitasyonun erken aşamalarında olağan uygulama olarak tanımlamıştır ve gözlemsel veriler kanıtı destekleyici niteliktedir (80). Sepsiste kolloid uygulanmasının, kristaloid solüsyon uygulamaları ile karşılaştırıldığında herhangi bir üstünlüğünün olmadığını gösterilmiştir. Sepsis ve septik şok olan hastaların ilk resüsitasyonunda kristaloid solüsyonları yeterlidir. Bazı çalışmalarda, yoğun bakımda kalış süresinde uzun süreli pozitif sıvı dengesinin olumsuz etkileri olduğu da gösterilmiştir (89,90). Bu nedenle ilk resüsitasyondan sonra sıvı dengesi dikkatli bir şekilde yönetilmelidir.

Vazopresörler hayati organlara yeterli perfüzyon sağlanması açısından önemlidir. İlk sıvı resüsitasyonundan sonra kan basıncı $OAB \geq 65$ mm Hg ulaşmadığında ilk saat içinde vazopresörler başlamalıdır. Vazopresörlerin ve septik şokta kombine inotrop / vazopresör seçiminin fizyolojik olumlu etkileri, çok sayıda literatür incelemesinde gösterilmiştir (91,92).

Amaç

YBÜ'de hepatik hasar perfüzyondaki akut bir azalmanın neden olduğu birincil atak, şok, kanama, resüsitasyona bağlı hızlı veya geç başlamış hepatik yaralanma şeklinde, ikincil olarak birden çok septik episodla ortaya çıkan yavaş seyirle gelişebilir. Her iki durumda hasarın varlığı ve derecesi YBÜ'de mortalite ve kalış süresinin uzaması ile ilişkilidir (93).

Sepsis ve septik şokta karaciğer hasarının gelişmesi patofizyolojik olarak açıklayan çeşitli hipotezler olmasına rağmen, bu tabloya yol açan ve mortaliteyi artıran nedenler net değil (94,95)

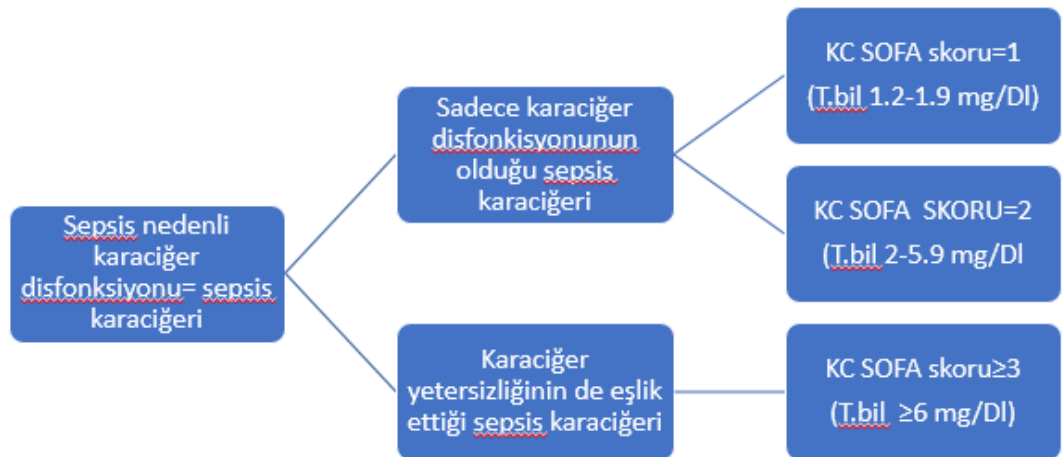
Yoğun bakımda yatan sepsisli hastalarda karaciğer işlevlerinin bozulmasının prognoza olan etkisinin araştırılması ve hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE METOD

Çalışmamıza alınan hastalar 2013-2018 tarihleri arasında Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesinin erişkin yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 18 yaş üstü kadın ve erkek hastalardır. Çalışmamız retrospektif yapıyor ve hastane bilgisayar kayıtları, arşiv dosyaları üzerinden incelenen hastaların sepsis ve septik şok tanıları Üçüncü Uluslararası Mutabakat Tanımları Yoğun Bakım ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin Görevli Heyet'i (The Third International Consensus Definitions of Task Force of Intensive Care and European Intensive Care Association) tarafından düzenlenen Sepsis-3 tanımına göre konulmuştu.

Hasta grubuna sepsise sekonder karaciğer işlev bozuklukları gelişmiş (karaciğer SOFA skoru > 2 olan (Tablo 4.)), radiolojik yöntemlerle belirlenmiş kolestazi olmayan ve total bilirubin düzeyi > 2 mg/dL olan, beraberinde karaciğer enzimleri yüksek olan veya olmayan hastalar alındı. Kontrol grubunda ise karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyi normal sınırlarda olan sepsis ve septik şok hastaları alındı.

Benzeri sepsis karaciğeri çalışmalarında sepsis karaciğeri tanısı için KC SOFA skoru >2 ve mutlak olmamakla birlikte ALT x2 (üst sınır), İNR yüksekliği olan vakalar almış. KC SOFA skoru 1-2 (T.Bil 1.2-1.9 mg/dL eşittir skor 1, T.bil 2-5.9 mg/dL eşittir skor 2) olanlar KC yetmezliğinin eşlik etmediği, 3 ve üzeri olanlar ise KC yetmezliğinin eşlik ettiği sepsis karaciğeri hastalarıdır.(Şekil 4)



Şekil 4: Karaciger Sofa skoru

Solid organ, kemik iliği nakli yapılan veya başka hastalıklar nedeniyle immunsuprese tedavi alan, kardiovasküler cerrahi sonrası kardiyak dekompanzasyona neden olan komplikasyonları olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Ayrıca, karaciğerin primer, sepsis dışı sekonder karaciğer hastalıkları veya karaciğer yaralanması, toksitesi olan, bilirubin yükseltecek safra yolları yaralanması, obstrüksiyonu veya primer hastalıkları olan hastalar da araştırmamıza alınmadı.

Sepsis veya septik şok tanısı için hasta dosyasında öncelikle klinik tanıda ateş, hipotansiyon, inotrop kullanımı, kan kültüründe üreme olması, diğer kültürlerinde üreme olması dikkate alındı. Akut faz reaktanları olarak CRP, lökositoz ve prokalsitonin düzeyleri değerlendirildi. Tüm sonuçlarla beraber hastaların SOFA skorları hesaplandı.

Hastanın demografik bulguları cinsiyeti, yaşı, kronik hastalıkları, sepsis etyolojisi, vital parametreleri, başlanan ilk ampirik antibiyotik tedavileri kaydedildi.

Ayrıca, hastalarda böbrek yetersizliğinin değerlendirilmesi için hastaların bazal ve takipteki en yüksek (tepe) ve taburculuk veya mortalitedeki kreatin düzeyleri kaydedildi. Hastaların bazal ve son alanin-amino-transferaz (ALT), aspartat-amino-transferaz (AST), Gamma-Glutamil Transferaz (GGT), Alkalen fosfataz (ALP), C-reaktif protein (CRP), total ve direk bilirubin, trombosit (PLT), ortalama platelet volüm (MPV), Trombosit büyüklüğü dağılımı (PDW), lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), albümin düzeyleri incelendi. Hastaların sepsis süresince hipotansiyon tedavisinde kullanılan inotrop ilaçlar kaydedildi.

Hastaların sepsis tanıları, SOFA skoru dikkate alınarak konuldu. Hastaların septik karaciğer hastalığı tanıları HepaSOFA skorları dikkate alınarak konuldu.

Takip sonlanım noktaları olarak yoğun bakımdan taburculuk süresi, hastaneden taburculuk süreleri veya mortaliteye kadar geçen süreler belirlendi.

İstatistik

Veriler, MedCalc v18.11 (Lisans Dr. Önder adına) kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar uygun gruplarda ortalama±standart sapma veya ortanca(aralık) olarak sunulmuştur. Karşılaştırmalar uygun olanlarda, Student's t-test, Mann-Whitney U

test, Chi-Kare testleri ile yapılmıştır. Ayrıca, labaratuvar parametrelerinde eşik değerlerin tespit edilmesi için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Sağ kalım karşılaştırmaları Kaplan-Meier analizi ile, sağ kalımı etkileyen faktörlerin araştırılması logistik regresyon ve Cox orantılı tehlikeler (Cox Proportional Hazards Ratio) kullanılmıştır. Çalışmanın Power analizi G*Power 3.1 (Kiel Üniversitesi, Almanya, FreeWare) ile yapılmıştır. Power analizi için α 0.05, power (1- β) 0.95 alınmıştır. P değeri <0.05 ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



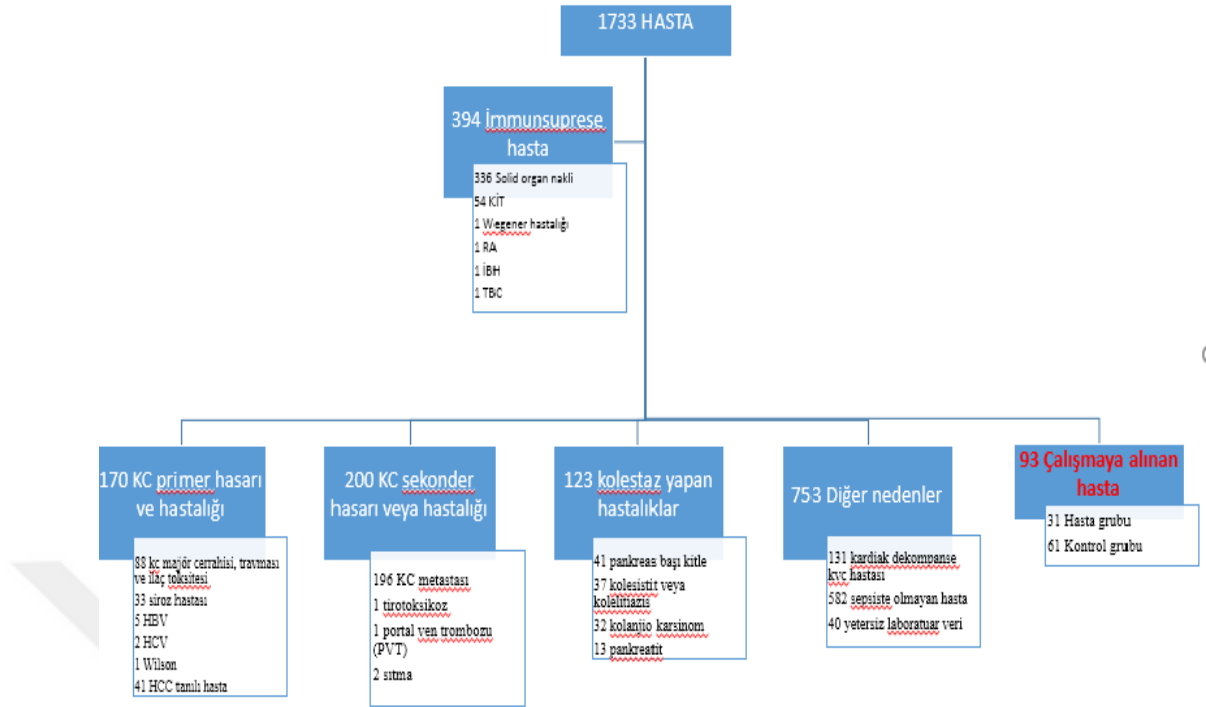
BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun seçimi:

Beş yıl zarfında erişkin kalp damar cerrahisi, iç hastalıkları ve cerrahi YBÜ'ne yatmış 1733 hastanın (Tablo 10) verileri retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların 336'ü postop takipteki solid organ nakli alıcı veya vericisi veya alıcılarda nakil sonrası immunsupressif tedavi altında gelişen komplikasyonlar nedeniyle YBÜ'da tedavi edilmekteydi, 54 hasta ise kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan ve tedavi süresinde çeşitli nedenlerle YBU'ne yatırılan hastalar idi. Bir diğer büyük ekartasyon grubumuzu oluşturan 196 karaciğer metastazı olan son dönem malignite hastaları idi. Sepsis tanısı olmayan, ayrıca kardiyak açıdan major komplikasyonları ön planda olan kalp damar cerrahisi yoğun bakımında yatan 131, başka tanılarla takipli dahili ve cerrahi YBÜ'de takipli 582 hasta da araştırmamıza dahil edilmemiştir. Yaklaşık 88 hasta ilaç toksitesi, travma veya karaciğerin bir kısmını da içeren major cerrahi sonrası gelişen karaciğer yetmezlikli veya enzim yüksekliği olan hastalardı.

Nakil yapılmamış ve medikal olarak tedavi edilen siroz tanılı 33, hepatik hücre karsinomu (HSK) tanılı 41, kronik aktif hepatit B tanılı 5, kronik aktif hepatit C tanılı (HCV) 2 hasta vardı. Ayrıca karaciğer enzimleri ve bilirubini yükseltebilecek veya karaciğer yetmezliğine neden olabilecek pankreas başı malignitesi olan 41, taş veya enfeksiyon nedeniyle kolesistit veya kolanjit tanılı 37, pankreatit tanılı 13, kolanjio karsinom tanılı 32, wilson tanılı 1, sıtma 2, tüberküloz 1, tirotoksikoz 1, portal ven trombozlu (PVT) 1 hasta çalışmaya alınmadı. Wegener 1, romatoid artrit (RA) 1, inflamatuvar bağırsak hastalıklı (İBH) 1 hasta da immunsupressif tedavi aldıkları için çalışma grubuna alınmadı. Çalışmamızda 40 hasta gerekli laboratuvar testlerindeki eksiklik nedeniyle dışlandı.

Eleme incelemesinden sonra kalan 93 sepsis veya septik şok tanılı hastala çalışmaya alındı. Bu hastalardan 32'si karaciğer işlevlerinde bozukluk nedeni ile septik karaciğer hastalığı tanısı ile araştırma grubumuza dahil edildi. Kontrol grubuna da sepsis tanılı ve karaciğer işlev bozukluğu gelişmemiş olan 61 hasta alındı. Bu hastalar erişkin YBÜ'de yatışları sırasında sepsis veya septik şok tanısı almış veya bu tanılar nedeniyle başka servislerden YBU ünitesine sevk edilmiş hastalardan oluşmaktaydı.



Şekil 5: Taranan hasta grubu ve hasta seçimi

Demografik veriler ve komorbiditeler

Hasta grubunda ortalama yaş $65,3 \pm 16,4$ ve kontrol grubunda $65,0 \pm 18,5$ bulundu ($p=0,95$). Hasta grubunda erkek hasta sayısı 17 (%53,1) ve kontrol grubunda 35 (%59) bulundu ($p=0,58$).

Tablo 10: Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı

	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P
YAŞ	65.3 ± 16.4	65.0 ± 18.5	0.95
CİNSİYET (ERKEK)	17 (%53.1)	35 (%59)	0.58

Hastaların kronik komorbiditeleri hipertansiyon, kalp hastalığı (konjestif yetmezlik, aritmi, kapak hastalığı), kanser, nörolojik hastalık (serbrovasküler hastalık, epilepsi), diyabet, kronik akciğer hastalığı (KOA), kronik böbrek yetmezliği sırasıyla 16 (%50), 24(%75), 3(%9,4), 7(%21,9), 12(%37,5), 1(%3,1), 7(%21,9) ve kontrol grubunda ise 24(%39,4), 34(%55,4), 17 (%27,9), 22(%36,1),

14(%23), 9(%14,8), 9(%14,8) bulundu. Bu parametreler arasında sadece kanser tanısı sıklığı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,04)

Klinik ve laboratuvar verileri

Hasta ve kontrol grubunun serum ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, kreatinin, albümin, CRP, lökosit, hemoglobin, trombosit, MPV (ortalama trombosit hacmi), PDV (trombosit dağılım alanı), INR değerleri Tablo 11' de gösterilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT, AST, GGT, Total/direk bilirubin, CRP, prokalsitonin, hemoglobin, trombosit, MPV, PDW ve INR değerlerinde anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 11: Grupların laboratuvar verileri

	Hastalar (n=32)	Kontrol (n=61)	p
ALT (U/L) (Bazal)	153,28±236,6	38,9±23,9	0,01
ALT (U/L) (Son)	108,1±147	29,8±16,2	0,005
AST (U/L) (Bazal)	183,9±218,8	34,9±20,2	0,0006
AST (U/L) (Son)	203,9±464,1	29±21,5	0,04
ALP (U/L)	120,6±69,9	88,1±30,1	0,05
GGT (U/L)	97,8±78,7	61,6±46,1	0,04
Total bilirubin (mg/dl)	6,2±5,2	0,78±0,36	< 0,0001
Direk bilirubin (mg/dl)	4,56±4,5	0,23±0,15	< 0,001
Kreatinin (mg/dl) (Bazal)	2,51±1,4	2,39±2,4	0,77
Kreatinin (mg/dl) (Tepe)	3,3±1,8	3,14±2,52	0,63
Albumin (gr/dl)	2,21±0,36	2,32±0,39	0,21
CRP (mg/dl)	22,3±12,92	18,5±10,8	0,13
CRP (mg/dl) (Son)	15,2±10	6,75±7,15	0,0001
Prokalsitonin (ng/ml)	17,47±19,8	7,86±14,7	0,02
Lökosit (x10 ³ /mm ³)	19,8±6,8	18,2±10,1	0,36
Hemoglobin (gr/dl)	8,5±1,6	9,4±1,44	0,004
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	106±106	215±163	0,0002
MPV (fl)	11,6±1,64	10,3±1,93	0,002
PDW (%)	19,58±11,9	13,6±4,33	0,009
INR	2,02±1,02	1,20±0,25	0,002

Hasta grubunda 26(%81,2) hastada ve kontrol grubunda 26(%42,6) hastada metabolik asidoz tespit edildi (p=0,0004). Her iki grupta birer hastada respiratuar alkaloz tespit edildi (p=0,64). Hasta grubunda laktik asidoz (serum laktat düzeyi> 2 mmol/dl) 26(%81,2), kontrol grubunda ise 29(%47,5) hastada tespit edildi (p=0,002) (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplar arası asidoz ve laktik asidoz dağılımı

	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P
ASİDOZ	26 (%81.2)	26 (%42.6)	0.0004
LAKTİK ASİDOZ	26 (%81.2)	29 (%47.5)	0.002

Çalışmada, hasta grubunun ortanca SOFA skoru 17 (aralık 6 – 22), kontrol grubunun 8 (aralık: 2-22) bulundu (p<0,001). SOFA skoru > 12 olan hastalarda mortalitenin %69,8 duyarlılık ve %86 özgüllük ile öngörülebileceği tespit edildi (AUROC:0,83; p=0,0001).

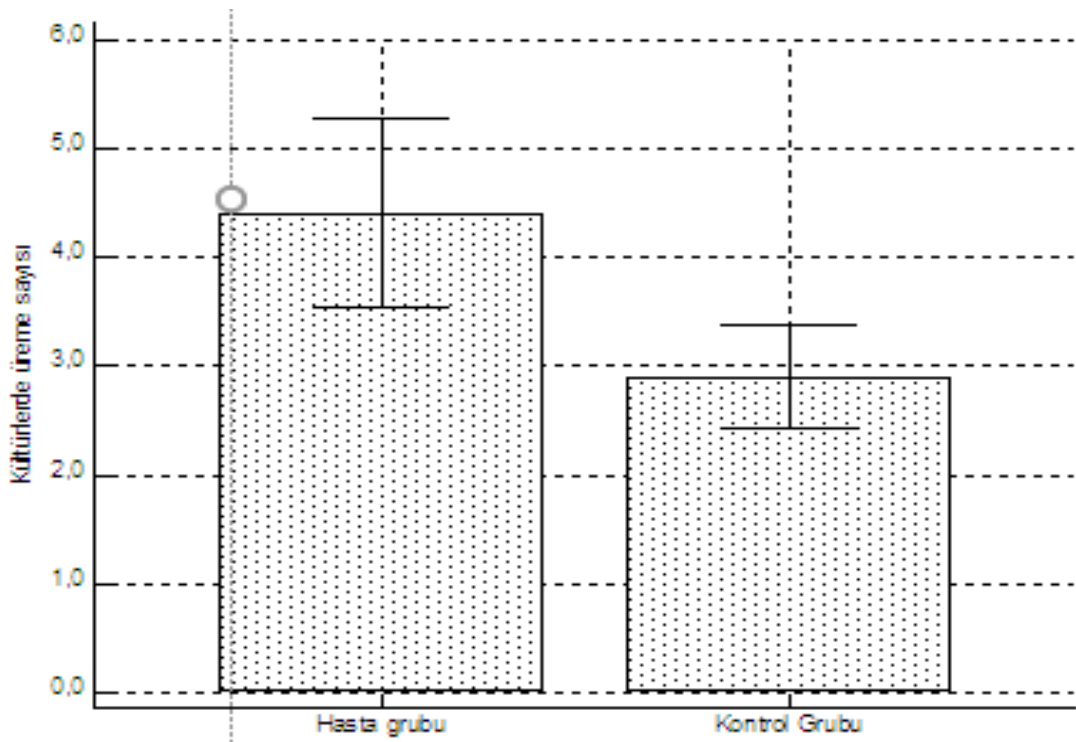
Hastaların sepsis nedenleri hasta grubunda akciğer, üriner sistem, batın içi (peritonit vb), kardiyovasküler (endokardit, yapay kapak enfeksiyonu), diğer (sellülit, osteomyelit, yanık vb) sırasıyla 1 (%50), 5 (%15,6), 2 (%6,2), 8 (%25), 1 (%3,1) , kontrol grubunda ise sırasıyla 40 (%65,6), 7 (11,5), 6 (%9,8), 2 (%3,3), 6 (%9,8) bulundu. Bu karşılaştırmada hasta grubunda kardiyovasküler nedenlerle sepsis gelişen hasta sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0001)

Hastaların kültürlerinde üreme sayıları (aynı veya farklı ajanların kaç farklı kültürde izole edildiği) hasta grubunda ortanca 4 (aralık: 1-11) ve kontrol grubunda ortanca 2 (aralık: 1-7) bulundu (p=0,001). Hastaların kan kültürlerinde tespit edilen üremeler Tablo 13’de gösterilmiştir. Hasta grubunda anlamlı olarak daha sık mantar üremesi tespit edilirken (p=0,03), gram pozitif monobakteriyel sepsis sıklığı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,0001). Gram negatif monobakteriyel üremesi olan hastaların sıklığı iki grup arasında benzer bulunmuştur. Ancak gram pozitif ve negatif polibakteriyel bir arada üreme hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

($p=0,0004$). Ayrıca toplam (mono veya polibakteriyel) gram negatif üreme sıklığı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%56,2 - %27,7; $p=0,007$).

Tablo 13: Hastaların kan kültürlerindeki üreme sonuçları

	Gram (+)	Gram (-)	Gr(+) ve Gr(-)	Mantar
Hastalar (n=31)	9 (%28,1)	9(%28,1)	9(%28,1)	4(%12,5)
Kontrol (n=61)	43(%70)	15(%24,5)	2(%3,2)	1(%1,6)
p	0,0001	0,7	0,0004	0,03



Şekil 6: Grupların kan kültürlerinde patojen üreme sıklığı

Çalışmada solunum sekresyonlarından en sık gram negatif mono bakteriyel üreme olduğu tespit edildi. Hasta ve çalışma grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (%46,9 - %34,4; $p=0,24$).

Çalışmada idrar kültürlerinde en sık gram negatif mono-bakteriyel üreme tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmadı (%28,1 - %21,3; $p=0,46$).

Hasta grubunda 18 (%56,2), kontrol grubunda 15 (%24,6) hastada DIK geliştiği tespit edildi ($p=0,0026$).

Tedavi verileri

Çalışmamızda hasta grubunda 30 (%93,7) hastada, kontrol grubunda 44 (%72,13) hastada inotrop tedavi olarak dopamin(daha çok kvc yoğun bakım hastalarında) veya noradrenalin kullanılmıştır ($p=0,015$). Ayrıca, hasta grubunda 11 (%34,3), kontrol grubunda ise 7 (%11,5) hastada dopamin ve noradrenalin bir arada kullanılmıştır ($p=0,0008$).

Çalışmadaki vakalara başlanan ampirik ilk antibiyotik tedavilerinde seçilen ilaçları değerlendirildiğinde, hasta grubunda 11(%35,5), kontrol grubunda 17(%27,9) hastada çoklu antibiyotik başlandığı görülmüştür ($p=0,45$).

Ayrıca, aldıkları bu antibiyotik tedavilerinin hasta grubunda 10(%31,2), kontrol grubunda 43(%70,5) hastada takipte kültür tetkiklerinde üreyen ajanları kapsadığı tespit edilmiştir ($p=0,0003$). Tüm hastalarda klinik takipte tedavi kültürlerdeki üreme sonuçlarına göre genişletilerek çoklu antibiyotikler ile devam edilmiştir.

Hasta grubunda 30 (%93,7) hasta entübe olarak takip edilirken, kontrol grubunda 43 (%70,5) hasta entübe, 5(%8,2) non-invazif basınçlı solunum desteği ile tedavi edildiği görüldü ($p=0,03$).

Sonlanım noktaları

Çalışmada, sepsis süresi hasta grubunda $14,2\pm 8,7$ gün ve kontrol grubunda $8,6\pm 6,3$ gün olarak bulunmuştur ($p=0,0025$). Vakaların yoğun bakımda yatış süreleri hasta grubunda $26,3\pm 20,1$ ve kontrol grubunda $16,7\pm 16,3$ gün bulunmuştur ($p=0,02$). Vakaların exitus veya taburculuğa kadar geçen toplam yatış süreleri hasta grubunda $32,5\pm 20,9$ ve kontrol grubunda $27,1\pm 21,9$ bulunmuştur ($p=0,25$). Hasta grubunda 28(%87,5), çalışma grubunda 15(%24,6) hasta exitus olmuştur ($p<0,0001$)

Tablo 14: Gruplar arası hastanede, YB’da yatış süreleri, sepsis süresi ve exitus sayı ve oranları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
<u>Sepsis süresi</u> (gün)	14.2±8.7	8.6±6.3	0.0025
YB yatış süresi (gün)	26.3±20.1	16.7±16.3	0.02
Total yatış süresi (gün)	32.5±20.9	27.1±21.9	0.25
<u>Exitus</u> (N)	28 (%87.5)	17(%24.6)	<0.0001

Mortaliteyi öngörmeye yardımcı faktörler

ROC analizi ile vakaların yaş, lökosit, hemoglobin, trombosit, PDW, MPV, CRP, prokalsitonin, INR, albümin, kreatinin, bilirubin değerlerinin mortaliteyi öngöremedeki duyarlılık ve özgüllükleri incelendi. Anlamli bulunan sonuçlar Tablo 15’da gösterilmiştir.

Tablo 15: Sepsis mortalitesini öngörmeye ROC analizine göre anlamlı çıkan parametrelerin duyarlılık ve özgüllük oranları

Parametre	Eşik değer	AUC	Z	Duyarlılık	Özgüllük	p
SOFA skoru	>12	0,83	7,35	%69	%86	<0,0001
INR	>1,25	0,79	6,09	%74	%74	<0,0001
PLT (x10 ³ /mm ³)	<128	0,71	3,95	%72	%68	0,0001
MPV (fL)	>10,5	0,69	3,52	%72	%64	0,0004
PDW (%)	>12,4	0,69	3,48	%76	%54	0,0005
<u>Prokalsitonin</u> (ng/ml)	>1,29	0,64	1,976	%76	%55	0,05
T. Bilirubin (mg/dl)	>1,6	0,73	4,13	%65	%92	<0,0001

Exitus olan hastaların serum bilirubin düzeyleri literatürde septik karaciğer hastalığını tanımlamak için kullanılan 2 mg/dl ve 4 mg/dl değerleri dikkate alınarak ROC analizi değerlendirildiğinde 2,63 mg/dl değerinin %39 duyarlılık ve %96 özgüllük ile, 3,83 değerinin ise %34 duyarlılık ve %98 özgüllük ile mortaliteyi öngörmekte olduğu görülmüştür. Ayrıca, T.bil 1.6 mg/dl değerinin % 65 duyarlılık ve %92 özgüllüğe sahip olması mevcut değer üstünde bir laboratuvar sonucu sepsis karaciğerini predikte etmekte yardımcı olabilir.

Sağ kalımı etkileyen faktörler

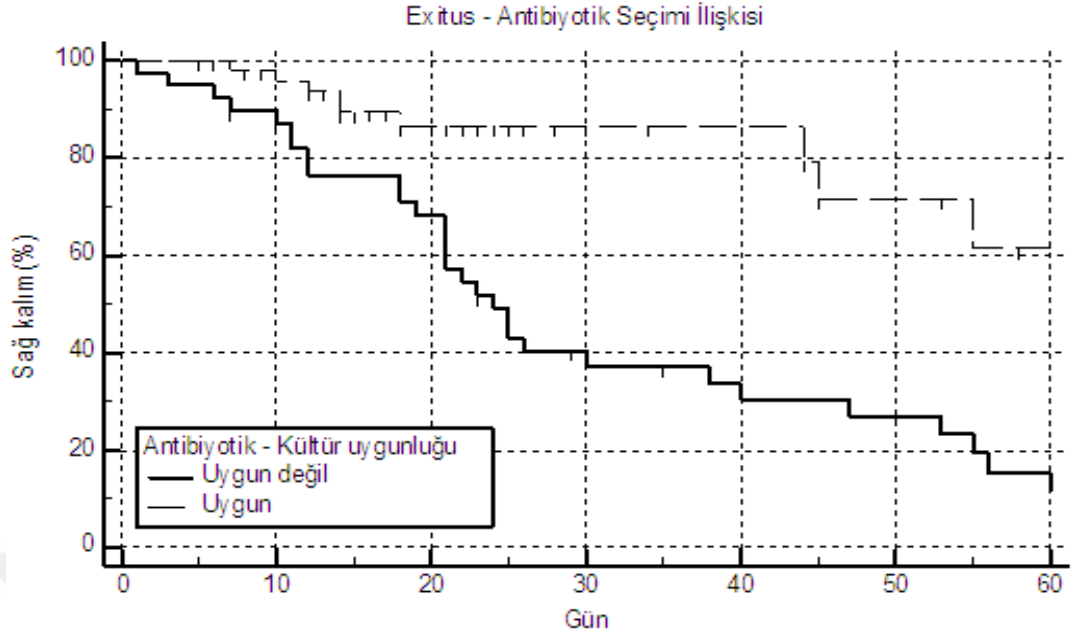
Çalışmada vakaların sağ kalımlarını etkileyen faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile incelendi. Vakaların yaş, kültürlerde üreme sayısı, trombosit, MPV, kreatin, INR, prokalsitonin, total bilirubin, asidoz varlığı, DİK gelişimi, SOFA skoru, sepsis karaciğeri tanısı olması, ilk ampirik olarak başlanan antibiyotiğin üreyen etkeni kapsamaması, inotrop alması analize dahil edildi. Sonuçta vakalarda doğru antibiyotiğin seçilmiş olması [Odds oranı 141 (5,4 – 3698); p=0,003] ve sepsis karaciğeri tanısı olması [96 (6,2-1495); p=0,001] exitusu etkileyen bağımsız faktörler olarak öne çıktığı görüldü.

Tablo 16: Lojistik regresyon analizinde öne çıkan mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörler listesi

Değişken	Kat sayımı	Standart sapma	Wald	P
Antibiyotik uyumsuzluğu	4,95345	1,66440	8,8573	0,0029
Hasta grubu (Septik KC)	4,56711	1,39961	10,6480	0,0011

Değişken	Odds ratio	95% CI
Antibiyotik uyumsuzluğu	141,6633	5,4261 to 3698,4876
Hasta grubu (Septik KC)	96,2658	6,1958 to 1495,7032

Ampirik antibiyotik seçimi uygun yapılmış olan hastalarda sağ kalımın anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p<00001).



Şekil 5: Uygun ampirik antibiyotik seçimi ve sağ kalım ilişkisi

Power analizi (Post-Hoc)

Çalışmada ulaşılan %87,5 - %24,6 mortalite oranları dikkate alındığında mevcut hasta sayısı ile mortaliteyi karşılaştırma noktasında ulaşılan power (1- β) %99 ($\alpha=0,037$) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı sepsise bağlı karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler araştırıldı.

Eski çalışmalarda sepsis karaciğeri tanı kriterleri olarak Sepsis Sağkalım Grubunun (SSC) Kılavuzunda yer alan (SALD- sepsis-associated liver dysfunction) serum total bilirubin düzeyinin > 2 mg / dL ve INR > 1.5 yüksekliğini kabul edilmekteydi (6). Daha sonra yapılan sepsis karaciğeri çalışmalarında da SALD tanısı için KC SOFA skoru >2 ve mutlak olmamakla birlikte ALT x2 (üst sınır), İNR yüksekliği olan vakalar araştırmalara dahil edilmiştir. KC SOFA skoru 2 olanlar sepsis karaciğeri, 3 ve üzeri olanlar ise KC yetmezliğinin eşlik ettiği sepsis hastaları olarak tanımlanmıştır (Şekil 4). Biz de çalışmamızın hasta grubuna T.bilirubin düzeyi ≥ 2 mg/dL olan (KC-SOFA skoru ≥ 2) sepsise sekonder karaciğer disfonksiyonu olan vakaları dahil ettik.

Çalışmamızın her iki grubunda erkek hasta oranı (erkek oranı hasta grubunda %53, kontrol grubunda %59) ve yaş dağılımı (hasta grubunda 65.3 ± 16.4 , kontrol grubunda 65.0 ± 18.5) birbirine benzer bulunmuştur.

Yaşla birlikte artan kanser, serebrovasküler hastalık, KOAH gibi akciğer hastalıkları, kronik böbrek yetersizliği ve diğer komorbiditeler sepsis gibi kritik hastalıkların sıklığını arttırmaktadır ve mortaliteyi artırabilmektedir (97). Bizim çalışmamızda hastaların kronik komorbiditeleri hipertansiyon, kalp hastalığı (konjestif yetmezlik, aritmi, kapak hastalığı), nörolojik hastalık (serebrovasküler hastalık, epilepsi), diyabet, kronik akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği her iki grupta benzer sıklıkta bulundu. Gruplararası bakıldığında sadece kanser tanısı sıklığı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Her iki grupta mortaliteye etkisinin olmadığı tespit edildi.

Sepsis tanı ve tedavi izleminde önemli bir yeri olan, doku hipoksisinin güvenilir bir göstergesi olan serum laktat düzeyi, sepsis ile ilgili pek çok çalışmada incelenmiştir ve Sepsis-3 konsensusunda, hipotansiyon ve hiperlaktatemi kombinasyonunun, tek başına hipotansiyona kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda YBÜ mortalitesi ile ilişkili olduğu belirtilerek tanı kriterlerine dahil edilmiştir (7). Ancak birçok ça-

İşmada serum laktat düzeyi için güvenilir bir eşik değeri tespit edilememiştir. Bununla birlikte takipte serum laktat düzeyinin normal seviyelere inme hızı iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda da sepsise bağlı karaciğer hastalığı olan grupta serum laktat düzeyi ve asidoz varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda sepsis karaciğeri olan ve olmayan hastalar kıyaslandığından serum ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin düzeyleri hasta grubunda daha yüksekti ve gruplar arası anlamlı fark mevcuttu. Ayrıca sepsis tanısında SOFA skoru ile birlikte inotrop tedavi kullanılmış olması da dikkate alındı.

Hasta grubunda SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak ROC analizinde SOFA skoru >12 olması en yüksek duyarlılık (%69) ve özgüllük (%86) oranı ile mortaliteyi öngörme konusunda yararlı bulundu ($p<0.0001$). İnotrop kullanımının da hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.0008$)

Sepsiste gelişen mikrosirkulator dolaşım bozukluğu, endotelial yetersizlik, artmış toksin yükü, aşırı enflamatuar reaksiyonlar renal hasara sebebiyet verebilir. Klinikte renal bozukluğun ilk belirtisi olarakta oligüri veya anüri görülebilir (99). RIF-LE (Risk, Yaralanma, Hasar, Zarar, Kayıp, Son Dönem Böbrek Hastalığı), Akut Böbrek Hasarları Ağı (AKIN- Acute Kidney Injury Network) ve en son Böbrek Hastalığı Global İyileştirme (KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes) ve Yetişkin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) verileri ABY görülme oranının % 16 ile % 67 arasında değiştiğini bildirilmiştir (99). Yetişkin ve pediatrik verilerde sepsis, gelişmiş ülkelerde tüm ABY'nin % 26 ila % 50'sini oluştururken, primer böbrek hastalığına bağlı ABY ise %7 - 10 arası görülür (99). Üç yüz onbeş hastalık bir kohortta, ABY insidansının sepsis şiddetine paralel şekilde anlamlı olarak arttığı (sepsis için %4.2, ağır sepsis için %22.7 ve septik şok için %52.8) gözlenmiştir (100). Bizim çalışmamızda hem akut (sepsise sekonder), hem kronik böbrek yetersizliği her iki grupta da sık gözlemlendi. Ancak ABY ve KBY sıklığı açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilmedi. Sepsise sekonder gelişen ABY ile mortalite arasında ilişkisi bulunmadı.

Genellikle enfeksiyon durumunda yükseldiği ve takipte kullanılmasının klinik açıdan önemli olduğu defalarca çalışmalarla kanıtlanan CRP yüksekliği bizim çalışmamızın da hastalarının laboratuvar sonuçlarında incelendi. Her iki gruptaki hastaların başlangıç CRP düzeyi yüksek olarak ölçüldü ve gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı($p=0.13$). Son CRP (taburculuk veya exitus durumundaki en son bakılan) ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü($p=0.0001$).

Prokalsitonin (PCT) 1993 yılından beri de sepsiste marker olarak kullanılmaktadır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi ile PCT özellikle IL-2 ve IL-6 uyarısıyla üretilir ve son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır. Septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler, eritrositler, lökositler tiroid dışındaki olası üretim yerleridir. Bu nedenle tiroidektomili hastada da enfeksiyon durumunda da yükselebilir. Normalde serumda tüm PCT parçalandığından sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir. Sepsiste eşik değeri >0.5 (ng/ml)'in üzeri kabul edilir. Shun Yuan Guo el al. çalışması sonucu, kan kültüründe Gram negatif üremesi olan hastalarda Gram pozitif kan kültürü olanlara göre daha yüksek bir PCT düzeyi olduğu tespit edilmiştir(101). Serum PCT ölçümü sepsis hastalarında ampirik antimikrobiyal tedavi rejimlerini yönlendirmek için tanısal bir stratejinin bir bileşeni olarak kabul edilebilir(102). Yannick Wirz et al. enfeksiyon ve sepsis hastaları ile YBÜ hastalarında prokalsitonin eşliğinde antibiyotik tedavisi sağkalımın artmasına ve antibiyotik tedavisinin süresinin düşmesine neden olduğunu göstermişlerdir (103). Bizim çalışmamızda her iki grupta PCT yüksek bulundu ve hasta grubunda bu yükseklik karaciğer bozukluğuna rağmen anlamlı olarak daha belirgindi. ($p=0.02$)

Enfeksiyon durumunda artan bir diğer laboratuvar belirteci olan lökosit sayısı bizim çalışmamızın da her iki grubunda yüksek bulundu (bazı vakalarda lökopeni durumu da izlendi), ancak gruplararası fark görülmedi. ($p=0.36$)

Sepsiste anemi yapacak nedenler arasında iatrojenik kan kaybı, serum demir seviyelerinde düşüklük, eritropoietin üretiminin ve eritrosit ömrünün azalması sayılabilir. Fakat sepsis başlangıcında böbrek yetmezliği ve intravasküler boşluğun artması, ayrıca sepsisin akut fazında intravenöz sıvı uygulaması sırasında

hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş meydana gelebilir. Bizim çalışmamızda her iki grupta hemoglobin düzeyinde düşüklük görüldü. Hasta grubu (8.5 ± 1.6) ve kontrol grubu (9.4 ± 1.44) karşılaştırıldığında hasta grubunda Hb değerleri belirgin olarak düşük bulundu ($p=0.004$).

Trombositopeni sepsiste ve kritik durumdaki hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur ve YBÜ hastalarında mortalite için bağımsız bir risk faktörü ve hastalık şiddetinin tespit edilmesinde hassas bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Sepsisin ciddiyeti, trombositopeni gelişmesi için bir risk faktörüdür (104). Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayısı, YBÜ hastalık skorlama sistemine dahil edilmiştir. YBÜ hastalarında trombosit sayı grafiği sıklıkla bifaziktir, ilk günlerde orta derecede başlangıçta azalma ve bunu takiben artma görülür (104, 105). Yoğun bakım hastalarında yatış sırasındaki erken dönem trombositopeni ve yeni başlayan trombositopeni kötü prognostik göstergelerdir. Trombositopeninin derinliği ve süresi, trombosit sayısında nispi bir artışın olmaması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (105,106). Claushuis T.A. ve arkadaşlarının açılışında 931 sepsis hastasında, YBÜ'ye giriş sırasındaki düşük trombosit sayısı, artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda her iki grupta trombosit sayısında düşüklük tespit edildi. Sepsis karaciğeri olan hasta grubunda trombosit sayısında anlamlı düşüş olduğu görüldü. Ayrıca DİK gelişimi sıklığı hasta grubunda belirgin yüksek bulundu. ($p=0,0026$)

Artan trombosit hacmi ve boyutu trombotik ve inflamatuvar bir ortamın varlığını yansıtır; bu nedenle, MPV, trombosit aktivasyonunun olası bir belirteci olarak önerilmektedir (108). Geçtiğimiz on yıl içinde, birçok çalışma artmış MPV'nin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve bu hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (109). Ek olarak, MPV enflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit ve ankilozan spondiloartrit gibi bazı kronik inflamatuvar bozukluklarda inflamasyon, hastalık aktivitesi ve anti-inflamatuvar tedavinin etkinliği için bir endeks olarak kabul edilmiştir (110-112). Hastanede ilk 72 saatte MPV'deki artışın, olumsuz klinik sonuçları öngören bağımsız bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (113). Bu nedenle, şiddetli sepsis ve / veya septik şoklu hastalarda mortalite riskini ölçmek için MPV'nin sürekli izlenmesi yararlı olabilir (113). Çalışmamızda her iki grupta MPV

değerinde artış olduğu görüldü. MPV değerleri hasta grubunda anlamlı farkla daha yüksek bulundu (p=0.002)

E. Güçlü ve ark. yaptığı çalışmada, %18'den fazla PDW seviyesine sahip ciddi sepsis hastalarının daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, sağlık tesislerine başvuran tüm hastalar için ucuz, kolay erişilebilir ve rutin olarak yapılan bir testin parçası olan PDW'nin mortaliteyi öngörmek için kullanılması önerilmiştir (114). Bizim çalışmamızda hasta grubunda PDW oranı 19.58 ± 11.9 bulundu ve kontrol grubu (PDW 13.6 ± 4.33) ile kıyasta anlamlı fark tespit edildi (p=0.009)

Hafif sepsis ile ilişkili koagülopatini, İNR 1.2-1.39 ve $PLT \leq 150.000 / \mu L$, orta dereceli sepsis ile ilişkili koagülopati İNR 1.4-1.59, $PLT \leq 100.000 / \mu L$, şiddetli sepsis ile ilişkili koagülopati ise $INR \geq 1,6$ $PLT \leq 80,000 / \mu L$ olarak tanımlanmaktadır (115).

Hastane mortalitesi, sepsis ile ilişkili koagülopatisi olmayan hastalarda % 25.4'ten, ağır sepsis ile ilişkili koagülopatisi olan hastalarda % 56.1'e yükselmektedir (116). Benzer şekilde, hastanede yatış süresi ve YBÜ bakımı, sepsis ile ilişkili koagülopatinin ciddiyeti arttıkça artar. Bizim çalışmamızda hastane mortalitesi ile ilişkili bağımsız faktör olarak bulunmadı, ancak ROC analizinde İNR >1.25 değeri yüksek duyarlılık (%74) ve özgüllük(%74) ile mortaliteyi öngörmeye yararlı bulundu. İNR'nin sepsis karaciğerini predikte etmekte önemli bir belirteç olabileceği düşünülebilir.

Sepsis ve septik şokta albümin, negatif akut faz reaktanı olması nedeni ile, KC metabolizma bozukluğu sonucu, tüketim fazlalığı ve beslenme yetersizliği nedeniyle düşer. Hipoalbüminemi nedeniyle immunolojik, metabolik fonksiyonlarda aksama ağır hastalarda mortaliteyi direk ve indirek yollarla artırır. Brian Garnet aet al. Çalışmalarında septik şoklu yaklaşık 110 hastada hipoalbüminemi, artan mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur ve yaş, cinsiyet ve bazal laktat seviyesini kontrol ettikten sonra, ölüm oranları, her 1 g / dl'lik artış için %56.5 azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda her iki grupta albümin düzeyi düşük bulundu. Hasta grubunda albümin düzeyi 2.21 g/dL, kontrol grubunda 2.32 g/ dL bulundu. Gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. (p=0.21)

Sepsisin neden olduğu sarılık vakalarının (sepsis karaciğeri) çoğunda, batınıçi enfeksiyon veya apse, biliyer veya idraryolu enfeksiyonlar daha fazla görülür. Özellikle sarılığın pnömoni, menenjit ve bakteriyel endokardit ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (117). Bizim çalışmamızda, hasta seçiminde intra-ekstrahepatik kolestazlı hastalar dışlandığı için hasta grubunda böyle bir fark bulunmadı. Ayrıca kontrol grubunda kardiyovasküler nedenlerle sepsis gelişen hasta sayısı hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$)

Klinik ve deneysel veriler, karaciğer fonksiyon bozukluğunun erken bir sepsis göstergesi olduğunu ve sepsisli hastalarda erken karaciğer fonksiyon bozukluğunun kötü prognoz için spesifik ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (118). Çalışmalarada sepsisle ilişkili tüm hastalarda sepsis ilişkili karaciğer disfonksiyonu ve karaciğer yetmezliği insidansı sırasıyla % 34 - 46 ve % 1.3 - 22 arasında değişmektedir (119-122). Sepsisli hastalarda karaciğer disfonksiyonunun ortalama insidansı %39.9, solunum, böbrek ve nörolojik disfonksiyon olaylarından daha düşüktür ve kardiyovasküler disfonksiyon insidansı ile benzerdir. Karaciğer yetmezliği sepsisli hastaların ortalama %8,5'inde görülür. Karaciğer yetmezliği insidansının diğer organlarda görülme sıklığından daha düşük olmasının nedeni yüksek rejeneratif kapasitesine ve karaciğerde saldırılara karşı direncine bağılı olabilir (123). Ancak, karaciğer disfonksiyonu ve yetmezliği sepsiste ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Karaciğer disfonksiyonu veya yetmezliği olan sepsis hastalarında mortalite oranları %54 ve %68 olarak bulunmuştur ve bu oranlar solunum sistemi disfonksiyonu veya yetmezliği olan sepsis hastalarının mortalite (sepsiste en sık görülen organ yetmezliği) oranından çok yüksektir (119,120). Bizim çalışmamızda ise karaciğer disfonksiyonu veya yetmezliği olan sepsis hastalarında mortalite oranları %87.5 oranında bulundu. Genel solunum disfonksiyonu her iki grupta klinik tanı çeşitliliği nedeniyle yaygındı ve mortaliteyle ilişkili bulunmadı. Gruplararası entübe hasta oranı hasta grubunda %93.7, kontrol grubunda %70.5 bulundu ve hasta grubunda anlamlı farkla daha fazla izlendi. ($p=0.03$)

Sepsis ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle sepsisin remisyonuna paralel olarak gerileyebilir. Buna karşılık, bir başka çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğunun iyileşmesinde gecikme veya sepsisin birinci haftasında mevcut tabloya yeni karaciğer fonksiyon bozukluğunun eklenmesi sağ kalımın 28 güne kadar

düşmesiyle ilişkili bulunmuştur (124). Sepsisin ilk 72 saatlik döneminde karaciğer yetmezliğinin gelişmesi veya kalıcılığı, mortalite açısından kötü prognoz ile ilişkilidir (124). Bizim çalışmamızda da vaka bazında birkaç hastada karaciğer disfonksiyonunun hızla gerilemesi hastanın hayatta kalmasına pozitif yönden etki ettiği gözlemlendi. Yatış süreleri analizinde ise hasta grubunda sepsis süresi(14.2±8.7) ve YB süresi(26.3±20.1) kontrol grubuyla kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (p=0.0025, p=0.02). Toplam hastane yatış süresileri arasında; yatış endikasyon tanılarındaki çeşitlilik nedeniyle, fark bulunmadı (p=0.25).

Halen sepsis ile ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Temel olarak altta yatan enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına ve sepsis tedavisine odaklanır (125).

Glutation (GSH) bazı kliniklerde sepsiste hepatoprotektif bir ilaç olarak kullanılır. Sağlıklı gönüllülerde sepsisin ilk aşamasında verilen intravenöz lipopolisakkarid (LPS) sonrası GSH plazma düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında septik hayvanlarda GSH ile zengin beslemenin peroksidatif hasara karşı koruduğu gözlemlenmiştir (126). Bununla birlikte, GSH'nin yararını doğrulamak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır ve sepsis ile ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu tedavisinde ilacın kullanılması hala önerilmemektedir.

La Mura et al. çalışmalarında, LPS kaynaklı intrahepatik endotel disfonksiyonunun önlenmesi için simvastatin uygulamasını denemiştir. Profilaktik simvastatinin kemirgenlerde endotokseminin nedeni karaciğer hasarını önlediğini, karaciğer iltihabını azalttığını ve mikrovasküler disfonksiyonu önlediğini bulmuştur (127). Benzeri çalışmalarda, profilaktik simvastatinin de endotel disfonksiyonunu düzeltebileceğini bildirmiştir (128). Klinikte kullanımı konusunda çalışma mevcut değildir.

Adipoz doku kaynaklı bir hormon olan Adiponektin (APN), bir anti-enflamatuar sitokin olarak bilinir. APN eksikliği, TNF-a, IL-6 ve monosit kemoreaktan protein (MCP)-1 dahil enflamatuar mediatörlerin üretimine neden olur ve sepsis kaynaklı hepatik hasarı artırır. Plazma APN konsantrasyonunu arttıran rosiglitazon uygula-

ması, sepsis sırasında TNF-a, IL-6 ve MCP-1 de dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin plazma seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür (129).

Hiperonkotik albumin, peritonit kaynaklı sepsisli sıçanlarda karaciğer hasarı ve sağkalım üzerinde yararlı bir etkiye sahiptir (130). Artmış plazma IL-1, IL-6, nitrit / nitrat konsantrasyonlarının, karaciğer iNOS ekspresyonu ve septik sıçanlarda karaciğer süperoksit seviyeleri, hiperonkotik albümin tedavisi sonrası azaldığı görülmüştür. İkinci haberci olan kalsiyum, KC'de iNOS üretimi için gereklidir. Endotoksemik koşullar altında, kalsiyum kanal antagonistleri, Kielin/Chordin-Like Proteinler (KCP) tarafından LPS aracılı iNOS ekspresyonunu inhibe eder ve bununla birlikte hepatoselüler hasarın sınırlandırılmasına yardımcı olur (131).

Sepsis tedavisinde organ disfonksiyonu ve mortaliteyi büyük ölçüde artıran üç ana neden vardır: (a) erken, uygun antimikrobiyal tedavi; (b) yeterli hücresel perfüzyonun sağlanması; ve (c) en kısa sürede enfeksiyon kaynağının kontrolü (132). Özellikle ilk 48 saatte hospitalizasyonun önemli olduğu bilinmektedir. Scott T. Micek et al. çalışmalarında gram negatif bakteri sepsisinde ineffectif ampirik antibiyotiğin mortalite üzerine etkisini araştırmış ve uygun tedavinin başlanması için hızlı mikrobiyolojik tanı tekniklerinin daha fazla araştırılması gerektiğini vurgulamıştır (133). Bizim çalışmamızda vakaların sağ kalımlarını etkileyen faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile incelendi. Vakalarda doğru antibiyotiğin seçilmiş olması [Odds oranı 141 (5,4 – 3698); p=0,003] ve sepsis karaciğeri tanısı olması [96 (6,2-1495); p=0,001] exitusu etkileyen bağımsız faktörler olarak öne çıktığı görüldü.

Ampirik antibiyotik genellikle enfeksiyon açısından riskli olabileceği öngörülen veya muayene sonucu belirlenen odağın florasına, sık üreyen bakteri tipine göre başlanılır. Enfeksiyon odağına uygun olduğu düşünülerek başlanan antibiyotik kültür sonucuyla uyumlu olmayabiliyor. Bunu etkileyen faktörler enfeksiyon odağının doğru saptanamaması, birkaç enfeksiyon odağının olması, odak florasına uygun olmayan etken üremesi veya etkenin başlanan antibiyotiğe dirençli olmasıdır. Biz çalışmamızda doğru antibiyotik seçimini retrospektif olarak kan, solunum ve idrar kültürlerinde üreyen etkene, onların ilk antibiyotiye hassaslık duruma bakarak değerlendirdik. İlk antibiyotiğin geniş spektrumlu veya çoklu olmasından ziyade doğru seçilmesi enfeksiyon kontrolü ve hastanın mortalitesini belirlemede önemli faktör olduğunu gördük. (Şekil 7).

SONUÇ

Sepsis nedenli karaciğer bozukluğunu önceden tahmin etmek zordur, ancak tartışmasız ki karaciğer yetmezliği, sepsisin komplikasyonu olarak hastaların nihayi sonuçlarını dramatik şekilde kötüleştirir. Sepsis nedenli karaciğer fonksiyon bozukluğundan sadece enfeksiyon değil, aşırı enflamatuvar yanıt reaksiyonu, mikro dolaşım yetmezliği ve tedavinin yan etkileri sorumlu olduğunu hatırlamak önemlidir. Sadece erken bir sepsis tanısı ve komplikasyonlarının yanı sıra uygun tedavinin hızlı uygulanması, ağır organ komplikasyonlarının görülme sıklığını azaltmaya, hastanede kalış süresini kısaltmaya ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaya izin verir. Bizim çalışmanın sonucunda olduğu gibi ilk başlanan antibiyotik tedavi, enfeksiyon odağına göre olası etken tahminin iyi yapılması, fizik muayene bulgularının iyi gözden geçirilmesi sepsis karaciğeri tanısı ve mortalite riskini azaltır.

Exitus olan hastaların serum total bilirubin düzeyleri literatürde septik karaciğer hastalığını tanımlamak için kullanılan 2 mg/dl ve 4 mg/dl değerleri dikkate alınarak ROC analizi değerlendirildiğinde 2,63 mg/dl değerinin %39 duyarlılık ve %96 özgüllük ile, 3,83 değerinin ise %34 duyarlılık ve %98 özgüllük ile mortaliteyi öngörmekte olduğu görülmüştür. Ayrıca, T.bil 1.6 mg/dl değerinin % 65 duyarlılık ve %92 özgüllüğe sahip olması mevcut değerlerin üstünde bir laboratuvar sonucu sepsis karaciğeri predikte etmekte yardımcı olabilir.

Çalışmamızın ROC analizinde İNR >1.25 değeri yüksek duyarlılık (%74) ve özgüllük(%74) ile mortaliteyi öngörmekte yardımcı olduğu bulundu. INR takibinin sepsis karaciğeri tanısı ve mortaliteyi predikte etmekte önemli faktör olabileceği düşüncesindeyiz.

Septik karaciğer hasarını ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktör ampirik antibiyotik seçimlerinin etkeni tedavi etmekte yetersiz kalmasıdır. Mevcut laboratuvar yöntemleri ile erken dönemde sepsise neden olan ajanın tespit edilmesi mümkün olmamaktadır. Mortalitenin azaltılabilmesi için ampirik antibiyotik seçimi protokollerinin gözden geçirilmesi ve sepsise neden olan ajanların daha kısa sürede tespit edilecek yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Med.* 2006;32:2077
- 2) Budelmann G. Hugo Schottmuller, 1867-1936. The problem of sepsis. *Internist (Berl)* 1969;10:92–101
- 3) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Am. Coll. Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest.* 1992;101:1644–55.
- 4) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637
- 5) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–810.
- 6) Wu F, Zhou X. The comparisons and limitations of Sepsis 2.0 and Sepsis 3.0. *J Crit Care.* 2018 Jul 19. pii: S0883-9441(18)30727-5.
- 7) Driessen RG^{1,2}, van de Poll MCG^{1,3,4}, Mol MF¹, van Mook WNKA¹, Schnabel RM. The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions. *Infect Dis (Lond).* 2018 Mar;50(3):207-213
- 8) Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2309–2319.
- 9) Shankar-Hari M, Harrison DA, Rowan KM. Differences in impact of definitional elements on mortality precludes international comparisons of sepsis epidemiology—a cohort study illustrating the need for standardized reporting. *Crit Care Med.* 2016;44:2223–2230
- 10) Tillmann B, Wunsch H. Epidemiology and Outcomes. *Crit Care Clin.* 2018 Jan;34(1):15-27

- 11) Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40:754–61.
- 12) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303–10
- 13) Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):762-74.
- 14) Shah RU, Henry TD, Rutten-Ramos S, Garberich RF, Tighiouart M, Bairey Merz CN. Increasing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in the United States: progress and opportunity. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 pt B):139–146
- 15) Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care.* 2018 Feb;43:122-127.
- 16) Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800
- 17) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8
- 18) Daniel D. Mais, *Practical Clinical Pathology 2nd Edition.* American society for clinical pathology. 2016. ISBN :978-089189-6524.
- 19) DiGiandomenico A, Veach RA, Zienkiewicz J, Moore DJ, Wylezinski LS, Hutchens MA, Hawiger J. The, “genomic storm” induced by bacterial endotoxin is calmed by a nuclear transport modifier that attenuates localized and systemic inflammation. *PLoS ONE* 2014; 9: e110183
- 20) Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A (eds). *Clinical Critical Care Medicine.* İstanbul: Elsevier, 2009:589-602.
- 21) Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e.* 2015

- 22) Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J.J., Haemost T..New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost.* 2015 Oct;13(10):1743-56.
- 23) National Heart Lung and Blood Institute Working Group Report . Blood Systems Response to Sepsis [Internet]. 2010.
- 24) Hawiger J, Musser JM. How to approach genome wars in sepsis? *Crit Care* 2011; 15: 1007.
- 25) Polat G., Rustem Anil Ugan R.A., Cadirci E. ve Halici Z.Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med.* 2017 Feb; 49(1): 53–58.
- 26) Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):161-9.
- 27) Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Täuber MG, Pittet D, Fungal Infection Network of Switzerland Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38:311–20..
- 28) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133–63.
- 29) Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:31–9.
- 30) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 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(6):864-874
- 31) Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 2006;129(6):1432–40
- 32) Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54(5):718–25.
- 33) Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin Invest.* 2012;122:2731–2740.

- 34) Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:462–470.
- 35) Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaijeski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock.* 2013;40:375–381
- 36) Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:147–163
- 37) Meduri GU, Eltorky M, Winer-Muram HT. The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* 1995;10:154–175
- 38) Nobauer-Huhmann IM, Eibenberger K, Schaefer-Prokop C, Steltzer H, Schlick W, Strasser K, Fridrich P, Herold CJ. Changes in lung parenchyma after acute respiratory distress syndrome (ARDS): assessment with high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2001;11:2436–2443
- 39) Heyland DK, Groll D, Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med.* 2005;33:1549–1556
- 40) Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, Hopkins RO. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ.* 2013;346:f1532.
- 41) Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in ARDS: mechanisms and clinical significance *Eur Respir J* (in press)
- 42) Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1293–1304
- 43) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care.* 2004;8:R204–12

- 44) Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine*. 2007;35:1837–43.
- 45) Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international*. 2012;81:819–25.
- 46) Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Current opinion in critical care*. 2009;15:503–8
- 47) Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Dec;20(6):588-95.
- 48) Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international*. 2012;81:819–25
- 49) Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365:63–78
- 50) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6
- 51) Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock*. 2014;41:12–24
- 52) Ren J, Wu S. A burning issue: do sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) directly contribute to cardiac dysfunction? *Front Biosci*. 2006;11:15–22.
- 53) Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010;104:3–11
- 54) Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2002;6:500–8
- 55) Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:392–7.
- 56) Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, Beerl R, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33:895–903.
- 57) Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996;183:949–58

- 58) Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*. 1999;12:174–80.
- 59) Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, Banks SM, MacVittie TJ, Parrillo JE. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989;169:823–32
- 60) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD., Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992;257:387–9
- 61) Stein B, Frank P, Schmitz W, Scholz H, Thoenes M. Endotoxin and cytokines induce direct cardiodepressive effects in mammalian cardiomyocytes via induction of nitric oxide synthase. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:1631–9
- 62) Schulz R, Panas DL, Catena R, Moncada S, Olley PM, Lopaschuk GD.. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Pharmacol*. 1995;114:27–34
- 63) Zhong J, Hwang TC, Adams HR, Rubin LJ. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol*. 1997;273:H2312–24.
- 64) Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, Lawrence T, Yang P, Weiss JN.. Effects of TNF-alpha on [Ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1996;271:H1449–55.
- 65) de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care*. 2009;13:230.
- 66) Drosatos K., Lymperopoulos A., Kennel P.J., Pollak N., P. Schulze C., Goldberg I.J.. Pathophysiology of Sepsis-Related Cardiac Dysfunction: Driven by Inflammation, Energy Mismanagement, or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Apr; 12(2): 130–140.
- 67) Nicolas Adam, Stanislas Kandelman, Jean Mantz, Fabrice Chrétien & Tarek Sharshar. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Feb;11(2):211-21.
- 68) Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care*. 2010 Dec. 25(4):661.e1-6.
- 69) Wong CH, Jenne CN, Petri B, Chrobok NL, Kubes P. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat Immunol*. 2013

- 70) Rauch PJ, Chudnovskiy A, Robbins CS, Weber GF, Etzrodt M, Hilgendorf I, et al. Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science*. 2012;335(6068):597–601.
- 71) Jarrar DWP, Chaudry IH. Hepatocellular dysfunction—basic considerations. In: Holzheimer RGMJ, editor. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
- 72) . Muftuoglu MA, Aktekin A, Ozdemir NC, Saglam A. Liver injury in sepsis and abdominal compartment syndrome in rats. *Surg Today*. 2006;36(6):519–24.
- 73) Akcan A, Kucuk C, Ok E, Canoz O, Muhtaroglu S, Yilmaz N, Yilmaz Z. The effect of amrinone on liver regeneration in experimental hepatic resection model. *J Surg Res*. 2006;130(1):66–72
- 74) Koskinas J, Gomatos IP, Tiniakos DG, Memos N, Boutsikou M, Garatzioti A, et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(9):1389–93
- 75) Gonnert FA, Kunisch E, Gajda M, Lambeck S, Weber M, Claus RA, Bauer M, Kinne RW. Hepatic Fibrosis in a Long-term Murine Model of Sepsis. *Shock*. 2012;37(4):399–407
- 76) Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):201–13.
- 77) Deng M, Scott MJ, Loughran P, Gibson G, Sodhi C, Watkins S, Hackam D, Billiar TR. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance, and systemic inflammatory responses are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis. *J Immunol*. 2013;190(10):5152–60
- 78) Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP.. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012 Dec. 12(12):919-24.
- 79) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873

- 80) Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, Townsend S, Resar RK, Clemmer TP, Ramsay G. Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32:S595–S597
- 81) Levy B: Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
- 82) Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573
- 83) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al: LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
- 84) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
- 85) Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, Kuskowski M, Carlson L, Nicolau DP, Sutherland C, Hansen GT. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56:790–797
- 86) Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A.: Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14:R83
- 87) Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med* 2016; 44:e234–e235
- 88) Munford, R.S., Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J.E. Bennet, and Dolin, Editors. 2005, Churchill Livingstone: Philadelphia, PA. p. 906-925
- 89) Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251
- 90) Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, Borer A, Fucs L, Galante O, Frenkel A, Kutz R, Klein M. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/ septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 2122–2126

- 91) Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ.: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658
- 92) Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS. Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
- 93) Aspasia Soultati, S.P. Dourakis. Liver dysfunction in the intensive care unit *Annals Of Gastroenterology* 2005, 18(1):35-45 Review
- 94) Te Boekhorst T, Urlus M, Doesburg W, Yap SH, Goris RJ. (1988) Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. *J Hepatol* 7:111–117CrossRefGoogle Scholar
- 95) Kramer, Ludwig MD; Jordan, Barbara MSc; Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study *Critical Care Medicine: April 2007 - Volume 35 - Issue 4 - p 1099-e7*
- 96) Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol.* 2014 Nov-Dec;33(6):498-510.
- 97) Iwashyna, T. J., Cooke, C. R., Wunsch, H., & Kahn, J. M. (2012). Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(6), 1070-1077.
- 98) Nguyen HB1 , Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MCEarly lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock..*Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1637-42
- 99) Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L., & Bagshaw, S. M. (2015). Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 35(1), 2–11.
- 100) Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis.* 2009;13:176–81
- 101) Guo, Sh. Y., Zhou, Y., Hu F. H., Yao J., Wang H., Procalcitonin Is a Marker of Gram-Negative Bacteremia in Patients With Sepsis. *Am J Med Sci.* 2015 Jun; 349(6): 499–504.
- 102) Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care.* 2010 Dec. 25(4):661.e1-6.

- 103) Yannick W., Marc A. M, Lila B., Charles E. L., Michel W., Jean C., Florence T., Stefan S., Vandack N., Djillali A., Konrad R., Pierre D., Maarten N., Arezoo S., Dylan W., Rodrigo O. D., Carolina F. O., Yahya S., Jos A. H., Albertus B., Armand R. J. G., Evelien J., Beat M. and Philipp S. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical Care* 2018 **22**:191
- 104) Thiolliere F, Serre-Sapin AF, Reignier J, Benedit M, Constantin JM, Lebert C, et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1460–1468. doi: 10.1007/s00134-013-2963-3
- 105) Aydemir H, Piskin N, Akduman D, Kokturk F, Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets.* 2015;26(4):331–335. doi: 10.3109/09537104.2012.701027
- 106) Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Meziani F, Boisrame-Helms J, Quenot JP. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? *Crit Care Med.* 2016;44(4):764–772.
- 107) Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, Hoogendijk AJ, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood.* 2016;127(24):3062–3072. doi: 10.1182/blood-2015-11-680744.
- 108) Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17: 47–58
- 109) Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35: 622–626
- 110) Shen J, Ran ZH, Zhang Y, Cai Q, Yin HM, Zhou XT, et al. Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis. *Thromb Res.* 2009;123: 604–611.
- 111) Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets.* 2010;21: 122–125.

- 112) Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Bulur S, et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets*. 2010;21: 126–131.
- 113) Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, Ryu HJ, Park JT, Han SH, Yoo TH, Kang SW, Oh HJ. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015 Mar 5;10(3): e0119437
- 114) Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013 Jun;13(2):333-8.
- 115) Iba T., Di Nisio M., Levy J.H., Kitamura N., Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7(9): e017046.
- 116) Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):736-742
- 117) Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45:230–41. doi: 10.1002/hep.21480
- 118) . Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1099–104
- 119) Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007;35(11):2538–46
- 120) Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):580–8.
- 121) Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158
- 122) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–54.
- 123) Weiss YG, Bellin L, Kim PK, Andrejko KM, Haaxma CA, Raj N, Furth EE, Deutschman CS. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant,

intraperitoneal sepsis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(5):G968–73.

124) Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2003;31:834–40.

125) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228

126) Dzakovic A, Kaviani A, Eshach-Adiv O, Perez-Atayde A, Ling PR, Yu M, et al. Trophic enteral nutrition increases hepatic glutathione and protects against peroxidative damage after exposure to endotoxin. *J Pediatr Surg.* 2003;38:844–7. doi: 10.1016/S0022-3468(03)00108-8.

127) La Mura V, Pasarín M, Meireles CZ, et al. Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-induced liver microvascular dysfunction. *Hepatology.* 2013;57:1172–1181.

128) Abraldes JG, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136:1651–1658

129) Uji Y, Yamamoto H, Maeda K, Tsuchihashi H, Akabori H, Shimizu T, et al. Adiponectin deficiency promotes the production of inflammatory mediators while severely exacerbating hepatic injury in mice with polymicrobial sepsis. *J Surg Res.* 2010;161:301–11.

130) Tsao CM, Huang HC, Chen ZF, Liaw WJ, Lue WM, Chen A, et al. Beneficial effects of hyperoncotic albumin on liver injury and survival in peritonitis-induced sepsis rats. *Shock.* 2011;35:210–6.

131) Mustafa SB, Olson MS. Effects of calcium channel antagonists on LPS-induced hepatic iNOS expression. *Am J Physiol.* 1999;277:G351–60

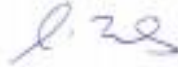
132) Armstrong BA, Betzold RD, May AK..Sepsis and Septic Shock Strategies. . *Surg Clin North Am.* 2017 Dec;97(6):1339-1379.

133) Micek S.T., Hampton N., Kollef M., Risk Factors And Outcomes For Ineffective Empiric Treatment In Gram - Negative Sepsis: Stratification By Onset Of Infection AAC Accepted Manuscript Posted Online 6 November 2017 *Antimicrob. Agents Chemother*

SAYI: ATADEK-2018/3
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Nigar Rüstamova, Doç.Dr.Fatih Oğuz Önder

Sorumluluğuna yürüttüğünüz "SEPSİS HASTALARINDA GELİŞEN KARACİĞER İŞLEVLERİNDEKİ BOZUKLUĞUN MORTALİTEYE OLAN ETKİSİ VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı proje 01.03.2018 tarih 2018/3 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2018-3/14 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Başkanı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

SEPSİS HASTALARINDA GELİŞEN KARACİĞER İŞLEVLERİNDEKİ BOZUKLUĞUN MORTALİTEYE OLAN ETKİSİ VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Nigar Rüstamova, Doç.Dr.Fatih Oğuz Önder

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (✓) Revizyon ()* Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi:01.03.2018

Karar Numarası: 2018-3/14

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(x)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		()	()
Prof.Dr. Mert Ülgen		(x)	()
Doç.Dr. Ükke Karabacak		(x)	()
Prof.Dr. A.Elif Eroğlu Büyükköner		()	()
Doç.Dr. Berrin Karadağ		()	()
Yrd.Doç.Dr. Fatih Artvinli		(x)	()
Yrd.Doç.Dr. Günseli Bozdoğan		(x)	()

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik bilgileri

İsim, Soyisim: Nigar Rustamova
Doğum tarihi: 31.01.1990
Doğum yeri: Azerbayjan
Medeni durum: Bekar

İletişim bilgileri:

Adres: Halkalı Turgut Özal cad. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Ünivesitesi Atakent Hastanesi. No:16, Posta kodu: 34303 Küçükçekmece/Istanbul

İş telefonu: +90 212 404 44 44

Cep telefonu: +90 5531815888

E-Mail: nigar.rustamova@yahoo.com

nigar.rustamova@acibadem.edu.tr

Eğitim bilgileri

2014-2019: Acıbadem Mehmet Ali Aydınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Eğitimi (İstanbul/Türkiye)

2007-2013: Azerbaycan Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi
(Baku/Azerbaycan)

1996-2007: İlk,Orta ve lise eğitimi (Baku/Azerbaycan)

Kurslar:

- Uygulamalı Temel Biyostatistik Kursu, 24-25 Ekim 2015, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
- Uygulamalı Temel Biyostatistik Kursu, 27 Nisan 2018, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
- 9. Acibadem Üniversitesi Deney Hayvan Kursu 12-28 Mayıs, İstanbul

Beceri ve dil bilgisi:

Bilgisayar: Word, Excel, Power Point

Yabancı Dil: Rusca (çok iyi)

Azerice (Ana dili)

İngilizce (iyi)