



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

SEPSİS HASTALARINDA ESER ELEMENTLERİN  
ARAŞTIRILMASI

Dr. İDRİS AKKAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2018



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA ESER ELEMENTLERİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. İDRİS AKKAŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Yrd. Doç. Dr. NEVİN İNCE**

TEZ DANIŞMANI

**DÜZCE-2018**



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam, tez danışmanım, Yrd. Doç. Dr. Nevin İNCE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki becerimin gelişmesinde çok etkisi olan, değerli hocam, Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a,

İstatistik aşamasında tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali SUNGUR'a

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarım, servis hemşireleri ve tüm hastane personeline,

Tüm hayatım boyu sevgi ve ilgilerini benden esirgemeyen anneme ve babama;

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarımda tüm sabır ve fedakârlığıyla yanımda olan eşim Nihal AKKAŞ'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İdris AKKAŞ

Şubat, 2018

## ÖZET

### Sepsis Hastalarında Eser Elementlerin Araştırılması

Sepsis hastalarında eser element düzeylerini araştırdığımız çalışmamız, Aralık 2015 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Beyin Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve polikliniğinde kesitsel olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza sepsis ve septik şok şüphesi ile yatırılan veya tedavi alan, dışlama kriterlerine (eser element içeren ilaçlardan aktif olarak kullanıyor olmak, çalışma protokolünü reddetmek, 18 yaşından küçük olmak) sahip olmayan 87 hasta (sepsis grubu) ve kontrol grubunu oluşturan 22 gönüllü sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Serum eser element düzeyleri ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry) metodu ile değerlendirilmiştir. Sepsis ile kontrol grubu arasında on eser elementin (Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Cr, Se, Mo, Al, Ni) karşılaştırıldığı çalışmamızda, beş eser element düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. Cr ( $p<0,001$ ), Fe ( $p=0,004$ ), Ni ( $p=0,001$ ), Cu ( $p<0,001$ ) ve Cd ( $p<0,001$ ) eser elementleri sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Al ( $p=0,572$ ), Co ( $p=0,846$ ), Zn ( $p=0,113$ ) eser elementleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Se ( $p=0,106$ ) ve V ( $p=0,298$ ) ise sepsis grubunda daha yüksek bulunmuştur; fakat bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadığımız bu serum eser elementlerinin sepsis ve diğer enfeksiyon hastalıklarındaki ilişkisini ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler: Sepsis, Septik Şok, SOFA Skoru, Eser Elementler, ICP-MS.**

## **ABSTRACT**

### **Investigation of Trace Elements in Sepsis Patients**

Our study that we investigated the trace element levels in sepsis patients was performed in cross-section in Duzce University Health Practice and Research Center Internal Intensive Care Unit, Surgical Intensive Care Unit, Neurosurgery Intensive Care Unit, Infectious Diseases Clinic and Polyclinic between December 2015 and December 2016.

Our study included eighty-seven patients (sepsis group) who were hospitalized or treated with suspected sepsis and septic shock who did not have exclusion criteria (actively using medicines containing trace elements, refusing the study protocol, being under 18 years of age) and 22 healthy volunteers who constituted the control group. Serum trace element levels were assessed by ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry) method. In our study comparing ten elements (Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Cr, Se, Mo, Al, Ni) between sepsis and control group, a significant difference was observed in five trace element levels. Cr ( $p < 0.001$ ), Fe ( $p = 0.004$ ), Ni ( $p = 0.001$ ), Cu ( $p < 0.001$ ) and Cd ( $p < 0.001$ ) trace elements was significantly higher in the sepsis group. The trace elements of Al ( $p = 0,572$ ), Co ( $p = 0,846$ ) and Zn ( $p = 0,113$ ) were lower in the sepsis group than the control group and this difference was not statistically significant. Se ( $p = 0,106$ ) and V ( $p = 0.298$ ) were higher in the sepsis group; but this difference was not statistically significant.

More work is needed to study the relationship of with sepsis and other infectious diseases that these serum trace elements which we found to be statistically significantly higher in our study.

**Key words: Sepsis, Septic Shock, SOFA Score, Trace Elements, ICP-MS.**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sepsis.....	2
2.1.1. Tanımlar.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	9
2.1.3. Etiyoloji.....	10
2.1.4. Patofizyoloji.....	11
2.1.4.1. Enfeksiyona normal konak yanıtı.....	13
2.1.4.2. Sepsise dönüşüm.....	15
2.1.4.2.1. Mikroorganizmanın etkileri.....	15
2.1.4.2.2. Aşırı proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı.....	16
2.1.4.2.3. Kompeman aktivasyonu.....	16
2.1.4.3. Sepsisin sistemik etkileri.....	16
2.1.4.4. Enfeksiyon ve enflamasyonun sınırlandırılması.....	17
2.1.4.5. Sepsisin organ özellikli etkileri.....	17
2.1.4.5.1. Dolaşım sistemi.....	17
2.1.4.5.2. Akciğer sistemi.....	18
2.1.4.5.3. Gastrointestinal sistem.....	19
2.1.4.5.4. Böbrek sistemi.....	19
2.1.4.5.5. Sinir sistemi.....	19
2.1.5. Klinik belirti ve bulgular.....	19
2.1.5.1. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesi.....	21
2.1.5.2. Solunum sisteminin etkilenmesi.....	21

2.1.5.3. Böbreklerin etkilenmesi.....	22
2.1.5.4. Hematolojik etkilenme.....	22
2.1.5.5. Endokrin sistemin etkilenmesi.....	23
2.1.5.6. Gastrointestinal sistemin etkilenmesi.....	23
2.1.5.7. Deri bulguları.....	23
2.1.6. Tanı.....	24
2.1.7. Ayırıcı tanı.....	27
2.1.8. Prognoz.....	27
2.1.9. Tedavi.....	28
2.1.9.1. Başlangıç resüsitasyonu ve sıvı tedavisi.....	28
2.1.9.2. Antimikrobiyal tedavi.....	29
2.1.9.3. Kaynak kontrolü.....	32
2.1.9.4. Enfeksiyonun önlenmesi.....	32
2.1.9.5. Vazopresörler.....	33
2.1.9.6. İnotropik tedavi.....	34
2.1.9.7. Kortikosteroidler.....	34
2.1.9.8. Kan ürünü uygulaması.....	34
2.1.9.9. Sepsis ilişkili ARDS’de mekanik ventilasyon.....	35
2.1.9.10. Sedasyon, analjezi ve nöromusküler blokaj.....	35
2.1.9.11. Glukoz kontrolü.....	35
2.1.9.12. Renal replasman tedavisi.....	36
2.1.9.13. Bikarbonat tedavisi.....	36
2.1.9.14. Derin ven trombozu profilaksisi.....	36
2.1.9.15. Stres ülser profilaksisi.....	36
2.1.9.16. Nutrisyon.....	36
2.2. Eser Elementler.....	37
2.2.1. Demir (Fe).....	39
2.2.2. Bakır (Cu).....	40
2.2.3. Çinko (Zn).....	41
2.2.4. Vanadyum (V).....	42
2.2.5. Kobalt (Co).....	42



2.2.6. Krom (Cr).....	43
2.2.7. Selenyum (Se).....	44
2.2.8. Nikel (Ni).....	44
2.2.9. Kadmiyum (Cd).....	45
2.2.10. Alüminyum (Al).....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Araştırmanın Tipi.....	47
3.2. Hasta Seçimi.....	47
3.3. Veri Toplama ve Laboratuar İncelemeleri.....	47
3.4. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70

## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

AB: Antibiyotik

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCP: American College of Chest Physicians

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

Al: Alüminyum

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalin Fosfataz

APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu

As: Arsenik

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATS: American Thoracic Society

B: Bor

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BUN: Kan üre nitrojeni

C: kompleman

CAT: Katalaz

Cd: Kadmiyum

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention

CLR: C-tip lektin reseptör

CMV: Sitomegalo virüs

Co: Kobalt

Cr: Krom

CRP: C-reaktif protein

Cu: Bakır

CVK: Santral Venöz Katater

DIK: dissemine intravasküler koagülopati

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DTA: Derin trakeal aspirat

DYD: Deri-yumuşak doku

EE: Eser element

ESICM : European Society of Intensive Care Medicine

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

F: Flor

Fe: Demir

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GİS: Gastrointestinal sistem

GKS: Glaskow koma skoru

GSH-Px: glutatyon peroksidaz

GTF: Glukoz Tolerans Faktör

GÜS: Genitoüriner sistem

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrojen peroksit

Hct: Hematokrit

Hg: Civa

Hgb: Hemoglobin

HPA: hipotalamik-pituiter-adrenal

HT: Hipertansiyon

I: İyot

IARC: International Agency for Cancer Research

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1

ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry

IFN- $\gamma$ : Interferon gama

IL: interlekin

INR: International normalized ratio

iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LPS: Lipopolisakkarit

MDL-1: myeloid DAP12-associating lectin: miyeloid DAP 12 ilişkili lektin

Mn: Mangan

Mo: Molibden

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome

NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NF-kb: sitoplazmik nükleer faktör-kb

NG: Nazogastrik

Ni: Nikel

NO: Nitrik oksit

NRL: nukleozid oligomerizasyon reseptör

MV: mekanik ventilasyon

OAB: Ortalama arteriyel basınç

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı

PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns

Pb: Kurşun

PCT: Prokalsitonin

PEEP: Pozitif end-ekspiratuar basınç

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

PLT: Trombosit

PMNL: Polimorfonükleer lökositler

PRRs: pattern recognition receptors

PT: Protrombin Zamanı

Q-SOFA: quick SOFA, hızlı SOFA

RLR: retinoik-asit indüklenebilir gen 1 benzeri reseptör

RNA: Ribonükleik Asit

SCCM : Society of Critical Care Medicine

Se: Selenyum

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

SIS: Surgical Infection Society

Si: Silisyum

SKB: sistolik kan basıncı

Sn: Kalay

SOAP: Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients

SOD: Süperoksit Dismutaz

SOFA: Sepsis- related Organ Failure Assessment score veya Sequential Organ Failure Assessment score (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru)

SS: Solunum sistemi

SSC: Sepsis surviving company

SSS: Santral Sinir Sistemi

SVB: Santral venöz basınç

SVO: Serebrovasküler Olay

TLRs: Toll-like reseptörler

TNF-a: tümör nekrozis faktör – alfa

TPN: Total parenteral nutrisyon

TREM-1: triggering receptor expressed on myeloid cell

TSST-1: toksik şok sendromu toksini-1

V: Vanadyum

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1

WBC: Beyaz Kan Hücresi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Zn: Çinko

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

“Sepsis”, Yunanca’da geçen, ”bakteri varlığında hayvanlarda ve bitkilerde gelişen organik bozulma” anlamına gelen bir kelimedir. Sepsis kelimesine tarihte ilk defa Homer’in şiirlerinde rastlanmıştır, orada “ben çürüdüm” anlamında “sepo” kelimesinin fiil hali olarak kullanmıştır. Sepsis kelimesine “Hipokrat’ın toplu yapıtlarında” da rastlanılmıştır, orada ağların çürümesi anlamında kullanmıştır. Aristoteles, Plutarch ve Galen de sepsis kelimesini Hipokrat’ın kullandığı anlamda kullanmıştır. Sepsis kelimesi 2700 yıldır benzer anlamıyla kullanılmaktadır (1).

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilen ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (2). Bu sendromun en erken safhada kontrol altına alınması, erken ve agresif tedavinin uygulanması sağ kalım açısından hayati önem taşımaktadır. Sepsis hastalarında çoklu organ yetmezliği başlıca ölüm nedenidir (3).

Sepsis hastalarında oksidatif strese duyarlılık artmış olup, bu hastalarda mikronutrisyon (eser element, vitamin vb) gereksiniminde artış olduğu düşünülmektedir. Multiple organ disfonksiyonu olan sepsisli yoğun bakım hastalarında, çoğunlukla hipermetabolik durum mevcut olup, makronutrisyon, eser element gereksinimi artmaktadır. Bu sebeple ağır oksidatif stres altındaki sepsis hastalarında, eser elementlerin özellikle antioksidan özellikleri nedeniyle immün cevabın düzeltilmesinde ve yara iyileşmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Tam, kesin ihtiyacı saptamak mümkün değildir. Bu nedenle genel popülasyonu baz alan miktarlar önerilir. Ancak, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı durumunda, mikronutrientlerin miktarı yetersiz safra ve idrar ekskresyonuna göre ayarlanmalı, eser element birikimine ve izleyen toksisiteye meydan verilmemelidir.

Bu çalışmanın amacı, sepsis hastalarında eser element düzeylerinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis

Sepsis ve septik şok, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immünsüpresif ilaçların ve teşhis veya tedavi amacı ile invaziv girişimlerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını artırmaktadır.

Geçmiş yıllarda sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımlanmasında sepsis, septisemi, bakteriyemi, sepsis sendromu, endotoksemik şok ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. Bu hastalığın tanımında farklı terimlerin kullanılması, yapılan araştırmalarda sepsis insidansı, prevalansı ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında önemli farklılıklar doğurmuştur (4). Sepsis tanımında altın standart olmadığından, klinisyenler, spesifik olmayan fizyolojik ve laboratuvar anormallikleri birleştirerek sepsis teşhisi koymaya çalışmaktadırlar. Tüm bu gelişmeler ışığında gelecekteki klinik araştırmalar için uygun hastaları seçebilmenin yanı sıra, erken teşhis ve tedaviyi sağlamak için de sepsis ve septik şok için mevcut tanımları gözden geçirme gereği duyulmuştur. Üç uluslararası konsensus konferansında mevcut tanımları oluşturmak için uzman görüşüne başvurulmuş ve böylece 1991-1992, 2001 ve son olarak 2016'da yapılan revizyonla güncel halini almıştır.

Mortalitesi yüksek olan bu klinik tablonun tanımlanmasında söz birliği olması, organ yetmezliklerinin erken tanınması, erken tedaviye başlanması ve mortalitenin azaltılması, ayrıca yapılan çalışmaların standardizasyonunun sağlanabilmesi için ilk olarak 1991-1992 yıllarında Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (American College of Chest Physicians - ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine - SCCM) biraraya gelerek yaptığı ortak uzlaşma konferansında sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belirli standartları getirmişlerdir (5). Bu konferansta sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tanımı oluşturulmuştur. Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise; sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak sınıflandırılmıştır. Bu terimler, aynı klinik tablonun değişik evrelerini



tanımlamaktadır ve ilerlemekte olan enfeksiyonlardan çok konakçının enfeksiyona karşı artan yanıtını açıklar.

### 2.1.1. Tanımlar

**Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):** Enfeksiyonlara ya da enfeksiyon dışı olaylara bağlı (yanıklar, travma, pankreatit, hemorajik şok, pulmoner emboli vb.) olarak gelişebilen sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır. SIRS ilerledikçe end-organ fonksiyon bozukluğu veya yetmezliği gelişecektir. Sistemik inflamatuvar yanıt baskılanamayıp ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği geliştikçe mortalite ve morbidite artmaktadır (6).

Aşağıda yer alan kriterlerden en az ikisinin bulunması ile SIRS tanısı konulmaktadır:

- 1-Vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması,
- 2-Kalp hızının 90/dk'dan daha fazla olması,
- 3-Solunum sayısının 20/dk'dan daha fazla veya arteriyel CO<sub>2</sub> basıncının 32 mmHg'dan daha düşük olması,
- 4-Lökosit sayısının 12.000/mm<sup>3</sup>'ten yüksek veya 4.000/mm<sup>3</sup>'ten daha düşük sayıda olması veya immatür nötrofil oranının %10'dan fazla olması.

**Bakteriyemi:** Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunması. Bakteriyemi tanısı kan kültür pozitifliği ile konur.

**Enfeksiyon:** Mikroorganizmaların, normalde steril olan konak dokularda bulunması veya dokulara invazyonu sonucu gelişen bir inflamatuvar yanıttır.

**Sepsis:** Enfeksiyonun sistematik belirtileri ile birlikte muhtemel ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığı olarak tanımlanmaktadır (7).

**Ağır sepsis:** Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir. Sepsise bağlı hipotansiyon ise sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın, bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'den daha fazla aşağı düşmesidir.

**Septik şok:** Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (enfeksiyona bağlı hipotansiyon, yüksek laktat, akut mental değişiklik ya da oligüri) devam etmesi durumudur.

**Multipl organ disfonksiyon sendromu (MODS):** Akut hastalık tablosu içinde olan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz (diyaliz, mekanik ventilasyon) homeostaz sağlanamaz.

ACCP/SCCM uzlaşma konferansındaki (1992) tanımlar üzerinde tartışmalar olmuştur. Özellikle de yaygın enflamasyonu tanımlayan SIRS kavramı hastanede yatan pek çok hastada saptanan, enfeksiyon dışında bir çok nedene (pankreatit, yanık, travma gibi) bağlı olarak gelişebilen, dolayısıyla yeterince özgül olmayan bir tanımdır. Sistemik inflamatuvar yanıtın bulgu ve semptomları SIRS'in enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerini ayırmada yeterli değildir. Bunun yanında yenidoğanlarda, postoperatif dönemde ve travma, yanık, pankreatit ve nötropeni veya organ transplantasyonu yapılan hastalarda SIRS kriterleri kullanılarak enfeksiyon tanısı koymak güvenilir olmayabilir. Ayrıca enfeksiyonu olan bazı hastalarda da sistemik yanıt gelişmeyebilir (8). Organ disfonksiyonunu saptamak bazı hastalarda zor olabilir; örneğin sedatize bir hastada santral sinir sistemi disfonksiyonu saptanamaz. Septik şok ise "yeterli sıvı tedavisine" rağmen hipotansiyonun devam etmesi olarak tanımlanmış, ancak burada yeterli sıvı tedavisinin ne kadar olduğu belirtilmemiştir. Ayrıca şok, yeterli oksijenin sağlanamaması sonucu, kan basıncı normal iken de gelişebilir; dolayısıyla şok tanımının sadece kan basıncına göre yapılması da doğru değildir (9).

Sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlara ihtiyaç olduğundan 2001 yılında Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) ve Surgical Infection Society (SIS) katılımıyla Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı yapılmıştır (Tablo 1 ve 2). Düzenlenen bu Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansında, sepsis tanımında onu enfeksiyondan ayıran başlıca kavramın enfeksiyon odağının yanısıra organizmanın anormal cevabı ve organ disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Bu konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli olmakla birlikte, özellikle klinik çalışmalara alınan hastaları daha iyi

tanımlamak ve sınıflamak amacı ile bazı eklemeler düşünülmüştür. Ancak bu tanımın inflamasyona fazla odaklanması, sepsis kliniğinin SIRS-Sepsis-Ağır Sepsis-Septik şok-MODS sırasını takip ettiğini varsayması, SIRS kriterlerinin sepsis için spesifite ve sensitivitesinin düşük olması gibi sebeplerle sepsis tanımında değişiklik yapılması gündeme gelmiştir (10).

Tüm bu nedenlerden dolayı, 2016 yılında düzenlenen “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3)” toplantısında sepsis tanımı tekrar gözden geçirilmiş, enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu şeklinde değiştirilmiştir. Şiddetli sepsis tanımlaması ve SIRS kriterlerinin kullanılmaması önerilmiştir. Sepsisteki hastada yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopresör gereksinimi ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L’den fazla olması ise septik şok olarak değerlendirilmektedir. Bu yeni tanımda, sepsis olgularının tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği varlığı şartı yer almıştır. Bu organ işlev bozukluğu Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir (Tablo 3). Rehberde ayrıca yeni eklenen hızlı SOFA (quick SOFA- q SOFA) skoru bulunmaktadır. Mental durum değişikliği, solunum hızının 22 /dk’dan fazla olması ve sistolik kan basıncının 100 mmHg’nın altında olması gibi üç kriterden meydana gelen ve her birinden 1 puan alınan bu Q-SOFA skorlamasında 2 ve daha fazla pozitiflik saptanması halinde pozitif kabul edilmiştir qSOFA puanı 2’den az fakat yine de sepsisten şüpheleniliyorsa yine organ işlev bozukluğu için araştırılma ve SOFA kriterlerine bakılması önerilmektedir (11).

**Tablo 1: Uluslararası sepsis tanımı konferansında kabul edilen sepsis tanı kriterleri**

**Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı sepsis tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır (7).**

#### **Genel değişkenler**

- Ateş ( $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ) veya hipotermi ( $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- Kalp atım hızı  $>90/\text{dk}$  ya da yaşa göre normal değerin iki standart sapma (SS) yukarısı
- Takipne  $>30/\text{dk}$
- Bilinç durumunda değişiklik
- Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca  $> 20 \text{ mL/kg}$ )
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu  $> 140 \text{ mg/dL}$  ya da  $>7,7 \text{ mmol/L}$ )

#### **Enflamatuvar değişkenler**

- Lökositoz (beyaz küre sayısı  $>12000/ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Lökopeni (beyaz küre sayısı  $< 4000/ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Normal beyaz küre sayısı ve immatür formların % 10'dan fazla olması
- Plazma C reaktif protein (CRP)  $>$  normal değerin 2 SS yukarısı
- Plazma prokalsitonin (PCT)  $>$  normal değerin 2 SS yukarısı

#### **Hemodinamik değişkenler**

- Arteriyel hipotansiyon [erişkinde sistolik kan basıncı (SKB)  $< 90 \text{ mm Hg}$ ,
- Ortalama arteriyel basınç (OAB)  $< 70 \text{ mmHg}$  veya SKB'ında  $>40 \text{ mmHg}$  azalma veya normal yaşa göre 2 SS daha düşük]

#### **Organ disfonksiyon değişkenleri**

- Arteriyel hipoksemi ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- Akut oligüri (uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı  $<0,5 \text{ mL/kg/saat}$ )

- Kreatinin artışı > 0,5 mg/dL ya da 44,2  $\mu\text{mol/L}$
- Koagülasyon anormallikleri [uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)>1,5 ya da aPTT > 60 saniye]
- İleus (barsak sesleri yok)
- Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 /  $\mu\text{L}^{-1}$ )
- Hiperbilirubinemi (plazma toplam bilirübini > 4 mg/dL ya da 70  $\mu\text{mol/L}$ )

#### **Doku perfüzyon değişkenleri**

- Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L)
- Azalmış kapiller yeniden dolun ya da deride beneklenme

**Tablo 2: Uluslararası sepsis tanımı konferansında kabul edilen doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu kriterleri**

**Doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu kriterlerinin herhangi birisinin enfeksiyona bağlı olduğunun düşünülmesi ağır sepsis olarak tanımlanmaktadır (7).**

- Sepsis kaynaklı hipotansiyon
- Laboratuvar olarak normal değerlerin üstündeki laktat
- Uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla bir süre için < 0,5 mL/kg/saatlik idrar çıkışı
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 ile akut akciğer hasarı
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 ile akut akciğer hasarı
- Kreatinin düzeyi > 2,0 mg/dL (176,8  $\mu\text{mol/L}$ )
- Bilirubin düzeyi > 2 mg/dL (34,2  $\mu\text{mol/L}$ )
- Trombosit (PLT) sayısı < 100.000  $\mu\text{L}$
- Koagülopati (INR) >1,5

**Tablo 3: SOFA skorlaması**

	0	1	2	3	4
<b><u>Solunum Sistemi</u></b>					
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> <b>(mmHg)</b>	≥400	<400	<300	<200	<100
<b><u>Koagülasyon</u></b>					
<b>Trombosit sayısı</b> <b>(x10<sup>3</sup>/µl)</b>	≥150	<150	<100	<50	<20
<b><u>Karaciğer</u></b>					
<b>Bilirubin</b> <b>(mg/dl)</b>	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
<b><u>Kardiyovasküler</u></b>					
<b>Ortalama Arter</b> <b>Basıncı (mmHg)</b>	≥70	<70	Dopamin <5 ya da dobutamin *	Dopamin 5.1-15 ya da epinefrin ≤0.1 ya da norepinefrin ≤0.1 *	Dopamin >15 ya da epinefrin >0.1 ya da norepinefrin >0.1*
<b><u>Merkezi sinir</u></b>					
<b>sistemi</b>					
<b>Glasgow Koma</b> <b>Skoru</b>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b><u>Renal</u></b>					
<b>Kreatinin düzeyi</b> <b>(mg/dl)</b>	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
<b>İdrar Çıkışı</b> <b>(ml/gün)</b>				<500	<200

\*Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 sa g/kg/dk dozunda verilmiş olmalı. Tablo sepsis septik şok tanımları için 3. Uluslararası konsensus'tan uyarlanmıştır.

Günümüzde kullanmış olduğumuz kriterler ve tanımlar ya CDC tanımları gibi sürveyans amacıyla ya da sepsis uzlaşısı toplantısı kriterleri veya uluslararası sepsis grubu kriterleri gibi çalışmalarda ortak dil belirlenmesi amacı ile oluşturulmuştur. Bu nedenle hasta başında karar verirken bu kriter ve tanımlardan kabul edilebilir duyarlılık ve/veya özgüllük beklemek her zaman mümkün olmayabilir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek zordur. Bu duruma, klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında, hastalığın bildiriminin zorunlu bir hastalık olmaması da yol açmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki YBÜ'lerinde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (12).

ABD'de 1998 ile 2009 yılları arasında toplum kaynaklı retrospektif bir analizde acil servise başvuran hastaların sepsis ve septik şok insidansı 100.000 nüfus için 13'den 87'ye yükseldiği raporlanmıştır (13). Acil servise başvuran hastalarda ise %6,4 oranında sepsis görüldüğü bildirilmiştir (14).

2006 yılında 24 Avrupa ülkesinde, 198 YBÜ'de yapılan SOAP (akut hastalarda sepsis varlığı - Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) çalışmasında; YBÜ'ne kabul edilen hastalarda sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur (15).

2006' da yayınlanan bir çalışmada İngiltere' de yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %27' sini ağır sepsis tanımlı hastalar oluşturmaktadır (16).

Ülkemizde toplum kaynaklı sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamasıyla birlikte yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında bildirilmektedir (17, 18). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında 7 yıllık bir süreçte, hastanede yatan hastalar arasında Gram negatif sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (19).

### 2.1.3. Etiyoloji

Teorik olarak tüm mikroorganizmalar sepsisi oluşturan sistemik inflamasyon yanıtını başlatabilirler. Bununla birlikte sepsis tablosu en sık bakteriler, bunları takiben sırasıyla mantarlar, virüsler ve parazitlerle meydana gelmektedir (20).

Antibiyotikler kullanılmadan önceki dönemlerde Gram pozitif bakteriler en sık sepsis nedeni olan etkenlerdi. Antibiyotik döneminde ise Gram negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır. Son yıllarda ise Gram pozitif bakterilerin oranı tekrar artmaya başlamıştır. Bu artışın nedenleri olarak; 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi Gram (-) bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, daha uzun süre yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kateter uygulanmasının artması, vücut içi protez kullanımının artması ve kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir (21).

Gram (+) sepsiste etken sıklıkla *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve streptokoklar iken, Gram (-) sepsiste etken sıklıkla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Ayrıca fungal mikroorganizmalar ile sepsis sıklığında 1979 yılından 2000 yılına gelindiğinde % 207 kat artış gözlenmiştir. Fungal sepsislerde genellikle kandida türleri etkindir (22). Yapılan bir çalışmada 1979-2000 yılları arasında sepsis etkenlerinin %52,1'i Gram-pozitif etkenler, %37,6'sı Gram-negatif etkenler, %4,7'si polimikrobiyal enfeksiyonlar, %1'i anaeroplara ve %4,6'sı fungal nedenler olarak saptanmıştır (22). 2006 yılında yapılan 3.147 hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmada ise sepsis hastalarında kültürde pozitiflik %60 sıklığında saptanabilmiştir. En sık etken %30 ile *S. aureus* (%14 metisilin dirençli), %14 ile *Pseudomonas spp.* ve %13 ile *E.coli* olarak belirlenmiştir (15). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1989-2005 yılları arasında 125 toplum kökenli sepsis olgusunun retrospektif incelendiği çalışmada; olguların %14'ünde etken tespit edilebilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmalar %64, Gram negatif mikroorganizmalar ise %36 sıklıkta tanımlanmıştır (23).



#### 2.1.4. Patofizyoloji

Sepsis, mikroorganizmanın konak savunması ile etkileşimi sonucu oluşan karmaşık bir olaydır. Sepsisin şiddetini mikroorganizmanın virülans faktörleri ve konağın immün yanıtı belirler. Dolaşıma girerek sepsise neden olan mikroorganizmalar, genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girer. Enfeksiyon bazen de intravasküler kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endarterit, endokardit, mikotik anevrizmalar ve damar greftlerinden kaynaklanabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerin en sık giriş kapısını solunum sistemi ve üriner sistem oluştururken, nozokomiyal sepsislerde damar içi kateter ve üriner kateter enfeksiyonları oluşturmaktadır. YBÜ' inde ise nozokomiyal pnömoniler ön plana çıkmaktadır (9).

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *S.aureus* genellikle belirlenebilen herhangi bir fokal enfeksiyon odağı olmadan bakteriyemi yapabilir. Gram negatif basiller ise hazırlayıcı faktörler olmadan nadiren bakteriyemiye neden olurlar.

Mikroorganizmalara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların daha derin dokulara ilerlemesini engeller. Travma, yanık ve perkutan damar içi kateterler bu bariyeri bozar. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması da vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Bunların obstruksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına bakteriyel proliferasyona neden olur. Sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda konağa ve tedaviye ait bazı faktörler sepsis için risk faktörü olarak verilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4: Sepsis için risk faktörleri (9)**

**Konağa ait faktörler**

- Altta yatan hastalık
- İleri yaş
- Siroz
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek hastalığı
- Granülositopeni
- Geniş travma ve yanıklar
- Kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedavi
- Lokal enfeksiyonlar

**Tedaviye ait faktörler**

- Yoğun bakım ünitesinde yatma
- İnvaziv damar içi kateter kullanımı
- Fazla miktarda parenteral mayi, kan veya kan ürünleri verilmesi
- Hemodiyaliz
- Büyük cerrahi girişimler
- Diğer invaziv kateter ve enstrumantasyonlar
  - Üriner kateter ve enstrumantasyon
  - Entübasyon
  - Endotrakeal tüp
  - Mekanik ventilatör

Süreci başlatan infeksiyon odağına karşı abartılı immünolojik yanıtın başlangıçta hücresel düzeyde daha sonrasında organ ve sistemler düzeyinde konağa verdiği zarar odak etrafında kalmayıp global bir zarara dönüşür. Bu süreçteki hemodinamik, metabolik ve immünolojik değişiklikler hücreler arası sinyal iletide rol oynayan mediyatörler ve sitokinler vasıtasıyla gelişir (24).

#### 2.1.4.1. Enfeksiyona normal konak yanıtı

Makrofajlar, mikrobiyal komponentlerle karşılaştıktan hemen sonra, antijene özgül olmayan savunma mekanizmalarıyla, enfeksiyona karşı konak yanıtı başlamaktadır. Bu durum birkaç yolla olmaktadır:

- Doğal bağışıklık hücreleri yüzeyinde bulunan patern tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors= PRRs), mikroorganizmanın patojen bağımlı moleküler yapılarını (pathogen-associated molecular patterns = PAMPs) tanımakta ve tutunmaktadır. Patern tanıma reseptörlerinin dört üyesi vardır. Bunlar, Toll-like reseptör (TLRs), nukleozid oligomerizasyon reseptör (NRL), C-tip lektin reseptör (CLR), retinoik-asit indüklenebilir gen 1 benzeri reseptör (RLR) şeklinde sıralanmaktadır. PAMPs (patojen bağımlı moleküler yapılarını - pathogen-associated molecular patterns) içerisinde en önemlisi lipopolisakkaridlerdir (LPS). Örneğin, savunma hücreleri üzerindeki TLR (Toll-like reseptör) - 2 reseptörüne, Gram pozitif bakterilerin peptidoglikan tabakası; TLR-4 reseptörüne veya lipopolisakkarit tutunma proteinine (CD14 kompleks) ise Gram negatif bakterilerin LPS (lipopolisakkarid)'si tutunmaktadır (25).
- Miyeloid hücrelerde bulundurulan reseptör (triggering receptor expressed on myeloid cell=TREM-1) ve miyeloid DAP 12 ilişkili lektin (myeloid DAP12-associating lectin = MDL-1) reseptörleri ile konak savunma hücreleri mikrobiyal komponentlere tutunmaktadır (26).

Mikrobiyal komponentler savunma hücrelerinin reseptörlerine tutunmasıyla;

- PAMPs'ın PRRs (patern tanıma reseptörleri - pattern recognition receptors)' ye tutunması sonucu oluşan sitoplazmik nükleer faktör-kb (NF-kb) aktivasyonu ile bir sinyal yolu ortaya çıkmaktadır. Aktive olan NF-kb (sitoplazmik nükleer faktör-kb) sitoplazmadan çekirdeğe geçerek transkripsiyon bölgesine tutunur ve konak inflamatuvar yanıtına neden olacak gen dizisini aktive eder. Örneğin, proinflamatuvar sitokinler (TNF-

$\alpha$ , IL-1), kemokinler (ICAM-1, VCAM-1) ve nitrik oksit (NO) ortaya çıkar.

- Polimorfonükleer lökositler (PMNL) aktive olur ve vasküler endotelden salgılanan adezyon molekülleriyle, agregasyon ve marjinasyon meydana gelmektedir. Endotelden salınan adezyon molekülleri lökositlerin tutunmasını kolaylaştırır. Bundan sonra lökositler yuvarlanma, adezyon, diyapedez ve kemotaksis ile hasarlı alana göç eder. Enfeksiyon bölgesinde PMNL'den salgılanan mediyatörlerle inflamasyonun ana bulguları ortaya çıkmaktadır. Lokal vazodilatasyon nedeni ile eritem, hiperemi, ısı artışı ve artmış mikrovasküler geçirgenlik nedeni ile proteinden zengin ödem meydana gelmektedir (27).

Bu süreç dokuya invaze olan bakteri tarafından aktive edilen ve tetiklenen makrofajlar tarafından salgılanan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörler tarafından düzenlenmektedir.

- Pro-inflamatuvar sitokinlerin [tümör nekrozis faktör – alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin – 1 (IL-1)] önemli biyolojik etkileri vardır: ateş, hipotansiyon, akut faz proteini yanıtı, IL-6 ve IL-8 indüksiyonu, pıhtılaşma aktivasyonu, fibrinolitik aktivasyon, lökositoz, nötrofil degranülasyonu ve artan endotel geçirgenliği (TNF- $\alpha$ ), stres hormonu yanıtı, glukoneogenez (TNF- $\alpha$ ), lipoliz (TNF- $\alpha$ ).
- TNF- $\alpha$  ve IL-1 üretimini inhibe eden sitokinler ise, anti-inflamatuvar sitokinler olarak kabul edilmektedir. Bu gibi anti-inflamatuvar mediyatörler mononükleer hücreleri ve monosit-bağımlı yardımcı T hücreleri tarafından sitokin üretimini inhibe ederek bağışıklık sistemini baskılamaktadırlar (28).

Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörlerin dengesi; adhezyon, kemotaksis, fagositoz, bakteriyel öldürme gibi inflamatuvar süreçleri düzenlemektedir. Eğer mediyatörler birbirini dengelerse enfeksiyonun başlangıç hasarının üstesinden gelinerek hemostazis geliştirmekte, doku onarımı ve iyileşme olmaktadır (29).

#### **2.1.4.2. Sepsise dönüşüm**

Sepsis, bölgesel çevrenin sınırlarını aşan bir enfeksiyona cevap olarak pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla meydana gelmekte ve daha yaygın bir cevaba yol açmaktadır. Sepsis; kontrolsüz, düzensiz ve kendi kendine devam etmekte, interstisyel alanda hücreden hücreye iletişimi sağlayan mediyatörleri dağıtmakta ve septik cevabın tüm özelliklerinin normal inflamatuvar cevaba göre abartılı olması nedeniyle ‘malign intravasküler inflamasyon’ olarak tanımlanabilmektedir.

Sıklıkla bölgesel kalan immun cevabın neden bazen sepsise yol açacak şekilde yayıldığı kesin olarak bilinmemektedir. Olası sebep çok faktörlüdür ve mikroorganizmanın direkt etkileri veya toksinlerinin etkisi ile yüksek miktarda pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınımını ve kompleman aktivasyonu içermektedir (30).

##### **2.1.4.2.1. Mikroorganizmanın etkileri**

Bakterilerin sahip oldukları kapsül polisakkaridleri, peptidoglikan yapı, lipoteikoik asit, protein A ve endotoksin in-vitro kompleman komponentlerini ve koagülasyon sistemlerini aktive eder. Etkisi en iyi bilinen bakteriyel yapı, Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında yer alan, lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir. Lipopolisakkarid yapısında yer alan lipid A yapısı, bütün Gram negatif bakterilerde ortak olup, endotoksemiden sorumludur. Endotoksin, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, Gram pozitif bakteri ve mantar hücre duvarı yapıları, mantar antijenleri sepsis kaskadını başlatabilir (31).

Sepsis sendromu Gram pozitif bakteriler, virüsler, protozoonlar, riketsiyalar ve helmintler ile de oluşabilir. Bu durumlarda, sitokin indüksiyonu için alternatif yollar uyarılmaktadır. Peptidoglikan ve teikoik asit içeren Gram pozitif bakteriler alternatif kompleman yolunu doğrudan aktive edebilir. Alternatif kompleman yolu aktive olduğunda fagosit aktivasyonu kadar, inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan, lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonu da indüklenir. Gram pozitif bakterilere ait komponentler de doğrudan sitokin üretimini indükler; hem peptidoglikan hem de lipoteikoik asit monosit ve makrofajlardan IL-1 salınımını indükleyebilir ve lipoteikoik asit buna ek olarak TNF-alfa ve IL-6 salınımını indükler. Gram pozitif

bakterilerdeki enterotoksinler ve ekzotoksinler doğrudan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa salınımına neden olabilirler (32).

#### **2.1.4.2.2. Aşırı proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı**

Sepsisli hastalarda salınan büyük miktardaki pro-inflamatuvar sitokinler kan akımına karışarak bölgesel bir enfeksiyonun sepsise ilerlemesine katkı sağlarlar. Bunlar erken dönemde plazma seviyeleri en üst düzeye ulaşan ve zamanla tespit edilemeyecek seviyelere düşen TNF- $\alpha$  ve IL-1'i de içermektedir. Her iki sitokin de ateşe, hipotansiyona, lökositoya, diğer proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasına ve eş zamanlı koagülasyon ile fibrinolizin aktivasyonuna sebep olabilir (33).

#### **2.1.4.2.3. Kompleman aktivasyonu**

Kompleman sistemi, patojenlerin bir organizmadan temizlenmesine yardım eden bir protein kaskadıdır. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif bazı mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozarak endotel hasarı da yapar (34).

#### **2.1.4.3. Sepsisin sistemik etkileri**

İmmun cevap jeneralize hale geldiğinde, yaygın hücresel hasar oluşur: hücresel hasar organ disfonksiyonunun öncülüdür. Hücresel hasarın mekanizması kesin anlaşılamamıştır. Fakat otopsi çalışmalarında yaygın endotelial ve mezankimal hücre hasarı kesin bir biçimde gösterilmiştir. Hücresel hasarı açıklamak için önerilen mekanizmalara doku iskemisi (yetersiz oksijen), sitopatik hasar (pro-inflamatuvar mediyatörler ve/veya inflamasyonun diğer ürünlerinden kaynaklanan direkt hücre hasarı) ve apoptozis (programlı hücre ölümü) farklı oranlarda dâhil edilmiştir.

#### **2.1.4.4. Enfeksiyon ve enflamasyonun sınırlandırılması**

Başlıca beyin ve karaciğerde kontrol edilmektedir. Santral sinir sistemine (SSS) mikrobiyal invazyonla ilgili bilgiler iki yolla gelmektedir. Öncelikle enfekte veya enflamasyonlu dokulardan uyarılar hipotalamus ve beyin sapına iletilir ve hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks, otonomik sinir sistemi ve hipotalamik termoregülatuar merkez uyarılır. İkinci olarak kan dolaşımındaki mediyatörler (IL-1, TNF, IL-6, interferonlar, prostoglandin E2) kan beyin bariyerini geçerler. SSS' nin üç major efferent yolu (HPA, sempatik, parasempatik sinir sistemi) kan dolaşımındaki enflamasyonu inhibe eder ve termoregülatuar merkez vücut ısısını arttırarak antimikrobiyal aktiviteyi sağlar (35).

Karaciğer anatomik olarak, bağırsak mukozasından translokasyona uğrayıp portal dolaşıma giren mikroorganizmaların uzaklaştırılacağı bölgede yerleşmiştir. Dalak ise esas olarak opsonize olan mikroorganizmaları filtre etmektedir. Dolaşımdaki IL-1, IL-6, TNF ve diğer sitokinler hepatositlerin enfeksiyona ve hasarlanmaya karşı akut faz ve metabolik cevabını indüklemektedir. Karaciğer aynı zamanda SSS' ne mikrobiyal invazyon ile ilgili uyarıların gitmesinde rol oynar. Dolayısıyla karaciğer doğal immünitede anahtar rol oynamaktadır.

#### **2.1.4.5. Sepsisin organ özellikli etkileri**

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla beraber hücre hasarı genellikle organ disfonksiyonuna ilerlemektedir. Hiçbir organ sistemi sepsisin sonuçlarından korunamamakta ve genellikle çoklu organ disfonksiyonu gelişmektedir.

##### **2.1.4.5.1. Dolaşım sistemi**

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en ciddi belirtisi yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyondur. Bunun, muhtemelen metabolik otheregülasyonu (doku oksijen ihtiyaçları için oksijenin ulaşılabilirliğini artırmak) iyileştirme amaçlı salınan vazoaktif mediyatörlerin istenmeyen sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu mediyatörlerin arasında endotelial hücreler tarafından salınan prostasiklin ve nitrik oksit (NO) bulunmaktadır. NO sentezi, endotoksin ile vasküler endotel ve düz kasta

da başlatılabildiği için, NO'nun septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. NO sistemik dolaşımda, dolaşımın tüm seviyelerinde (merkezi, bölgesel, mikrobölgesel) metabolik otonomik kontrolü baskılamaktadır. Ek olarak, NO merkezi sinir sisteminde otonomik kontrolü sağlayan bölgede hasara sebep olabilmektedir (36).

Bu yaygın etkilerin yanısıra sepsisin bölgesel etkileri ise şöyledir:

- Sepsisin erken döneminde, merkezi dolaşımda sistolik ve diyastolik ventriküler performans, miyokardiyal baskılayıcı maddelerin salınımı nedeniyle azalmaktadır. Buna rağmen, ventriküler fonksiyonlar kardiyak outputu artırarak vazodilatasyona rağmen kan basıncını sürdürmek için Frank Starling yasasından faydalanmaya devam edebilmektedir (37).
- Bölgesel dolaşımda vasküler yanıtta azalma, sistemik kan akımının organ sistemlerine uygun dağıtılması yeteneğinin kaybolmasına yol açmaktadır. Örnek olarak, sepsiste oksijen sağlanması bozulduğunda kan akımını splanknik organlardan ana organlara (beyin ve kalp gibi) yönlendirilmesi gösterilmektedir (38).
- Mikrosirkülasyonun sepsisteki en önemli hedef olduğu vurgulanmaktadır. Sepsis, oksijenden en iyi faydalanma yeteneğini kaybedilmesine yol açtığı için fonksiyonel kapiller sayısındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durumun, doku ödeminin yarattığı kapiller üzerindeki dış baskı, endotelial şişme ve/veya kapiller lümenin lökositler veya eritrositler tarafından tıkanmasından kaynaklandığı bilinmektedir (39).

#### **2.1.4.5.2. Akciğer sistemi**

Endotel hasarı, akciğer damar yapısında kapiller kan akışını bozmakta ve mikrovasküler geçirgenliği artırmaktadır. Bu da interstisyel ve pulmoner ödeme sebep olmaktadır. Akciğer mikrosirkülasyonunda nötrofillerin sıkışması, alveolokapiller membranda hasarı başlatmaktadır. Sonuç pulmoner ödemdir ve ventilasyon-perfüzyon dengesini bozarak hipoksemiye yol açmaktadır. Bu tür



akciğer hasarı sepsiste ön plandadır ve geniş mikrovasküler yüzey alanını etkilemektedir. Akut respiratuvar distress sendromu bu etkilerin göstergesidir (40).

#### **2.1.4.5.3. Gastrointestinal sistem**

Sepsisteki dolaşım bozuklukları, bağırsağın normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak bakteri ve endotoksinin sistemik dolaşıma muhtemelen portal venden ziyade lenfatikler yoluyla geçişine izin vermektedir. Bu hipotez, artmış intestinal geçirgenliğin çoklu organ yetmezliği sendromu belirteci olduğunu öne süren prospektif kohort çalışmalarının yanı sıra hayvan modelleriyle de desteklenmektedir (41).

#### **2.1.4.5.4. Böbrek sistemi**

Sepsise genellikle akut böbrek yetmezliği eşlik etmektedir. Sepsis ve endotokseminin akut böbrek yetmezliğine yol açma mekanizması halen tam anlaşılammakla birlikte hipoperfüzyona bağlı akut tübüler nekroz ve/veya hipoksemi olduğu düşünülmektedir (40).

#### **2.1.4.5.5. Sinir sistemi**

SSS komplikasyonları sepsis hastalarında çoğunlukla meydana gelmektedir. Sıklıkla organ yetmezliklerinden önce oluşmaktadır. En sık SSS komplikasyonu ensefalopati olup ensefalopatinin gelişim mekanizması çok iyi bilinmemektedir. SSS disfonksiyonuna, metabolizmadaki değişiklikler ve inflamatuvar mediyatörlerden kaynaklanan hücre sinyallerinin değişmesi sebep olarak gösterilmektedir. Kan-beyin bariyerinin disfonksiyonu olasılıkla artmış lökosit infiltrasyonuna, toksik mediyatörlere maruziyete ve sitokinlerin bariyerden aktif transportuna katkı sağlamaktadır (31).

#### **2.1.5. Klinik belirti ve bulgular**

Sepsis belirtileri ve bulguları Tablo 5'te görülmektedir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan antibiyotik tedavisi öncesi hemen kan kültürü alınmalıdır. Perkütan ve vasküler kateterlerden en az iki set kan kültürü alınmasını ve kalıcı kateteri olan hastalarda da her vasküler giriş kateterinin her bir lümeninden en az bir kan kültürü

alınması önerilmektedir. Kan kültürleri farklı yerlerden alınıyorsa eş zamanlı alınması önerilmektedir. Her iki kültürde aynı organizma saptanması durumunda bu organizmanın sepsise yol açma olasılığı artmaktadır. Ayrıca enfeksiyon bölgesine göre de ilgili bölgelerden kültür örnekleri alınmalı (örneğin solunum yolu sekresyonlarının kantitatif veya yarı kantitatif kültürleri ventilatör ilişkili pnömonide sıklıkla tavsiye edilmektedir) ve uygun ampirik tedavi başlanmalıdır (42, 43).

**Tablo 5. Sepsiste klinik belirti ve bulgular**

Belirti ve bulgu	Komplikasyon
Ateş veya hipotermi	Hipotansiyon
Üşüme ve titreme	Kanama
Hiperventilasyon	Trombositopeni
Taşikardi	Lökopeni
Deri lezyonları	Organ yetmezliği:
Şuur değişikliği	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akciğer: ARDS</li><li>• Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz</li><li>• Karaciğer: Sarılık</li><li>• Kalp: Konjestif yetmezlik</li></ul>

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda ateş görülmekle birlikte vücut ısısı normal veya düşük te saptanabilir. Hipotermi; bebeklerde, ileri yaştaki hastalarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immün sistemi düşükün hastalar enfeksiyona yatkındırlar ve ateş görülmeden sepsis gelişebilir (35).

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir. Bunların yanında metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi bozuklukları da görülebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık ortaya çıkabilir. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkale fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülebilir (44, 45).

### **2.1.5.1. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesi**

Sepsiste kardiyovasküler sistemin etkilenmesi miyokardiyal disfonksiyona ve şoka neden olur. Sağ ventriküler diyastolik disfonksiyon çoğu zaman sol ventriküler yetmezlikle beraber olduğu için klasik kalp yetmezliği belirtileri olan nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk ile karakterizedir (46). Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Üçüncü kalp sesinin duyulması ileri derecede kalp yetmezliği varlığını düşündürmelidir (47).

### **2.1.5.2. Solunum sisteminin etkilenmesi**

Sepsiste akciğer komplikasyonları; hiperventilasyon, ARDS ve solunum kaslarında yetersizliktir. Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olabilir. Hatta ateş, lökositoz veya hipotansiyon olmadan bile gözlenebilir. YBÜ’de devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz görülmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir. Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucunda diffüz pnömoni de gelişebilir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. Akut akciğer hasarının tanısı, pnömoni ve kalp yetmezliği tanısı dışlandıktan sonra, arteriyel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon ile konur. Eğer hipoksemi ileri düzeyde ise akut solunum yetmezliği sendromu olarak değerlendirilir. ARDS veya şok akciğeri, Gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık gözlenir. Bakteriyemik nekrotizan pnömoni, alveoler kapiller permeabilitesinin bozulmasına bağlı akciğer ödemi ve dissemine intravasküler koagülopati (DİK)’ye bağlı akciğerlerde makro ve mikroembolizasyon ARDS’de sorumlu tutulmaktadır. Akciğerin su hacmi artar, kompliyansı azalır solunum işi artar. Klinik tablo hipoksi, sağ-sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. (35, 48).

### 2.1.5.3. Böbreklerin etkilenmesi

Renal fonksiyonlara bakıldığında ağır sepsiste sıklıkla azotemi ve oligüri izlenir. Renal anormallikler minimal protenüriden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişir. Patogeneizde hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstrüksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol alır. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda glomerülonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut ya da subakut böbrek yetmezliği gelişir (46). Sepsise bağlı böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür (35, 48).

### 2.1.5.4. Hematolojik etkilenme

Genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı  $12.000/\text{mm}^3$  üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı  $50.000-100.000/\text{mm}^3$ 'e kadar çıkabilir. Lökosit sayısı  $4000/\text{mm}^3$  altına inerse lökopeniden sözedilir. Bu duruma özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği rezervi yeterli olmayan hastalarda karşılaşılr. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon, Dohle cisimleri ve vakuolizasyon görülür. Vakuolizasyon bakteriyeminin önemli işareti kabul edilmektedir. DİK gelişen hastaların laboratuvar tanısında kullanılacak spesifik bir test yoktur. Trombosit sayısında hızlı düşüş veya  $100.000/\text{mm}^3$  altında olması, protrombin zamanında ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, plazma fibrin yıkım ürünlerinde artış, koagülasyon inhibitörlerinin (Antitrombin 3, Protein-C) plazma seviyelerinin azalmasının gösterilmesi DİK tanısını koydurur. Ağır sepsislerde hipofibrinojenemi gelişir. DİK gelişen hastaların periferik kan yaymasında eritrositlerde parçalanma ve şistositler görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde DİK görülme sıklığı daha fazladır. DİK prevalansı enflamatuvar cevabın artması ile artmaktadır. Ağır sepsisteki hastalarda prevalans %30-50' ye kadar artmaktadır (35, 48, 49).

#### **2.1.5.5. Endokrin sistemin etkilenmesi**

Nadiren enfeksiyon ajanı adrenal kanamaya veya nekroza neden olarak adrenal yetmezliğe neden olur. En sık suçlanan mikroorganizmalar *N.meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, sitomegalovirüs ve *Histoplasma capsulatum*'dur. Septik şoktaki hastalarda yetersiz adrenal rezerv sıklıkla izlenir, ancak tanı kriterleri tartışmalıdır. Septik şok, adrenal glukokortikoidlerin salınımını uyarır ve bazal düzeyi artırır. Dışarıdan verilen ACTH'a (250 µg) kortizol cevabının yetersiz alınması (<9 µg/dL) mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sepsisteki hastalarda adrenal yetmezliğin klasik bulguları olan hiponatremi, hiperkalemi, hipotermi, eozinofili, hiperpigmentasyon, bulantı, kusma, sıklıkla adrenal yetmezliğe bağlı değildir. Adrenal yetmezliğe ait en sık saptanan bulgular hipotansiyon ve hipoglisemidir (35).

Hipoglisemi sepsiste nadir görülür ve çoğunlukla karaciğer, böbrek hastalığı veya malnütrisyonu olan hastalarda gelişir. Patogenezi anlaşılamamıştır ancak bu hastalarda sepsise bağlı adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Enfeksiyona akut metabolik cevapta glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direnci gelişmesine bağlı olarak hiperglisemi izlenebilir (35).

#### **2.1.5.6. Gastrointestinal sistemin etkilenmesi**

Bağırsakların bariyer fonksiyonları bozulabilir ve kan dolaşımına bakteri translokasyonu olur. Ayrıca üst gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal ve kimyasal içeriğin trakeobronşiyal ağaca aspirasyonu nozokomiyal pnömoni gelişimine neden olur. Gastrik ve duodenal mukozada küçük erozyonlar üst gastrointestinal sistemde kanamalara neden olabilir. Septik şoktaki hastalarda izlenen ileus, şok düzeldikten sonra bir veya iki gün devam edebilir (35).

#### **2.1.5.7. Deri bulguları**

Sepsis'te değişik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonlar üç kategoride değerlendirilebilir.

- Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel enfeksiyonu

- Sepsise bağlı şok ve/veya DİK tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları
- Mikroemboli ve immünkompleks vaskülitini sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir).

Gram (-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküler veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (44).

### **2.1.6. Tanı**

Hastalardan dikkatli hikaye alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, özellikle sepsise zemin hazırlayan altta yatan hastalıkların ve predispozan faktörlerin belirlenmesi sepsisin erken tanısını koydurur. Seyahat hikayesi, herhangi bir çevresel enfeksiyon kaynağı ile temas, belli bir enfeksiyon açısından ipucu verir. Bunun yanında deri ve mukozalarda yeni gelişen deri lezyonları da tanıda yardımcı olabilir.

İmmünoşüpresif ve nötropenik hastalarda enflamatuvar cevap zayıftır. Endurasyon, flüktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksüdayon gözlenmeyebilir. Hatta klasik üriner sistem enfeksiyonu bulguları olmayabilir. Menenjit durumlarında menenjal irritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer enfeksiyon odağını belirlemek ve sepsis tanısını koymak oldukça zordur (35, 48).

Sepsisin etiyolojik tanısı kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürler ile konur. Kan kültürleri aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınmalıdır. Aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir (35, 48). Sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50-60' ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (35). Pozitif kültür sonucu olmadan bazı hastalarda sepsis tanısını koymak zor olabilir.

Solunum yolu sekresyonlarının kantitatif veya yarı kantitatif kültürleri ventilatör ilişkili pnömonide sıklıkla tavsiye edilmektedir. Fakat diagnostik değeri

belirsiz kalmaktadır. Gram boyaları, özellikle solunum yolu örneklerinde, inflamatuvar hücrelerin varlığı ve mikroorganizmaların görülmesi ampirik antibiyotik seçimi için yol gösterici olabilmektedir (43).

Ayrıca, idrar, serebrospinal sıvı, yaralar veya enfeksiyon kaynağı olabilecek diğer vücut sıvıları gibi, başka bölgelerden kültürler (uygun olduğunda tercihen kantitatif), antibiyotik uygulamada anlamlı gecikme yapmıyorsa antimikrobiyal tedavi öncesinde alınmalıdır (7).

Antimikrobiyal direncin belirlenmesi ve patojenlerin daha hızlı saptanmasında, kültür bağımlı olmayan diagnostik yöntemlerin (polimeraz zincir reaksiyonu, kütle spektrometri, mikrodizi analizi) kullanımı tartışılmaktadır. Bu yöntemlerin, kültürü zor patojenlerde veya kültür örnekleri alınmadan ampirik antimikrobiyal uygulandığı klinik durumlarda, özellikle yararı vurgulanmaktadır. Klinik deneyim ise sınırlı kalmıştır ve kültür olmayan moleküler yöntemlerin standart kan kültür yöntemlerinin yerini alması önerilmeden önce, daha çok klinik çalışma ihtiyacı vurgulanmaktadır (50).

Sepsiste, enfeksiyon odağının tanısı, sorumlu patojenlerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçları; uygun antibiyotik rejiminin belirlenmesine, antibiyotik deeskalasyonu ve kaynak kontrolünün sağlanmasına olanak sağlamaktadır.

Sepsiste enflamasyon göstergesi olarak PCT ve CRP'nin kullanımı önerilmekte ve sepsis tanı kriterleri arasında yer almaktadırlar (7).

PCT, kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (51). PCT, tiroid C hücrelerinden salgılanmakta, 13 kD molekül ağırlığı olan ve 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir (52). PCT'nin serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü olduğu bilinmektedir. PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyelerde saptanmaktadır (<0,05ng/ml). Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilmektedir. Bu yanıt, PCT'yi erken ve duyarlı bir gösterge haline getirmektedir. İnflamatuvar nedenli PCT'nin

akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir. PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir (53). Sepsis sırasında PCT'nin patofizyolojik rolü hala tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda PCT'nin indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gen ekspresyonunu ve NO sentezini, endotoksin, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi in vitro olarak artırdığı bulunmuştur (54).

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteindir. CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kD olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (55). CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır. Normal düzeyinin 100 ile 2000 katına kadar yükselebilmektedir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 19 saat olduğundan inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale dönmektedir (56). CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir (55). PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilmektedir. CRP plazma düzeyleri adenovirus, influenza, kızamık, kabakulak gibi viral enfeksiyonlar, tranplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda da yükselebilmektedir. Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır.

Enfeksiyonun ayırıcı tanısında invazif kandidiazis olduğu zaman 1,3  $\beta$ -D-glukan analizi, mannan ve anti-mannan antikor analizlerinin kullanımı önerilmektedir (7). Önerilen bu testler, standart kültür metodlarından anlamlı olarak daha erken pozitif sonuçlar vermektedir. Fakat kolonizasyon ile yanlış pozitif sonuçlar olabilmektedir.



### 2.1.7. Ayırıcı tanı

Akut pankreatit, adrenal yetmezliği, vaskülitler, multiple travmalar, yanık, akut DİK nedenleri, multiple akciğer embolileri, miyokard infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritematozus, aşırı kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon ve atelektazi gibi SIRS oluşturan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (35).

### 2.1.8. Prognoz

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen mortalite hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir (29, 42). Çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50, Gram pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30 ve anaerop sepsislerde ise ölüm oranı %15-30'dur (48, 57, 58, 59, 60). Prognozu etkileyen faktörler Tablo 6'da görülmektedir. Sepsis hastalarında çoklu organ yetmezliği başlıca ölüm nedenidir. Hastaların yoğun bakım ünitelerine ilk yatışlarındaki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakım takibinde gelişen organ disfonksiyonlarının sayısı ve şiddeti ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır (61). Etkenlere göre de ölüm oranları farklılık göstermektedir. En yüksek ölüm oranı *P. aeruginosa* sepsislerinde bildirilmektedir (58). Ölüm riski yüksek olan hastaların yoğun bakıma yatışlarında erken tanınmaları, şok ve çoklu organ yetersizliğini önleyebilmek amacıyla rutinde kullanılabilen ileri tanı yöntemleri erken tanıda işlev görerek terapötik girişimler yapılmasına olanak sağlayarak hasta sağ kalımına etki edebilir (62).

#### Tablo 6. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler

- Altta yatan hastalık (Nötropeni, Hipogammaglobulinemi, Diabet, Alkolizm, Böbrek yetmezliği, Solunum yetmezliği)
- Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri)
- Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
- Enfeksiyon kaynağı ve geliştiği yer (nozokomiyal)
- Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
- Antibiyotik tedavisinin uygunluğu, tedavinin başlanmasına kadar geçen zaman
- İleri yaş

## 2.1.9. Tedavi

### 2.1.9.1. Başlangıç resüsitasyonu ve sıvı tedavisi

Doku hipoperfüzyonu (başlangıç sıvı tedavisinden sonra devam eden hipotansiyon ya da kan laktat düzeyi  $\geq 4$  mmol/L) olarak tanımlanan septik şoklu bir hastanın protokolize edilmiş resüsitasyonu yapılmalıdır. Resüsitasyona hipoperfüzyon tanımlandığı andan itibaren başlanmalıdır.

Resüsitasyonun ilk 6 saatinde sepsisin indüklediği hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonun hedefleri, tedavi protokolünün bir parçası olarak aşağıdakilerin tümünü içermelidir.

- Santral venöz basınç: 8-12 mmHg
- Ortalama Arteriyel Basınç  $\geq 65$  mmHg
- İdrar çıkışı  $\geq 0,5$  mL/kg/saat
- Santral venöz (süperior vena kava) oksijen satürasyonu  $\geq 70\%$  ya da miks venöz oksijen satürasyonu  $\geq 65\%$
- Yüksek laktat seviyeleri olan hastalarda laktatı normale getirmek.

Ağır sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalara hem sıvı tedavisi miktarına kılavuzluk etmesi için hem de vazoaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Akciğer ödemi oluşmaması için santral venöz basınç takip edilmelidir. Akciğer ödemi bir basınç problemi değildir ve pulmoner yatakta hidrostatik basınç  $>18$  mmHg olduktan sonra başlar.

Kolloid sıvılar ve kristalloidler arasında birbirlerine üstünlük yoktur (63). Kolloid solüsyonlarının kristalloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında, kolloidlere ait harcama gideri de dâhil edildiğinde, belirgin bir yararının bulunmayışı; ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda başlangıç sıvı resüsitasyonunda kristalloid solüsyonlarının kullanımını desteklemektedir. Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde SVB  $\geq 8$  mmHg (mekanik ventile edilen hastalarda 12 mmHg) olması önerilir. Hemodinamik

parametreler gözetlenerek (arteryel basınç, kalp hızı, idrar çıkışı) sıvı tedavisine devam edilmelidir. Hipovolemiden şüphelenilen hastalara 30 dakikanın üzerinde 1000 ml üstü kristalloid veya 300-500 ml kolloid başlanmalıdır. Sıvı yüklemesi esnasında dinamik (nabız basıncında, atım hacminde değişme) veya statik (arterial basınç, kalp hızı) değişkenler üzerinden hemodinamik iyileşmeyi görene kadar sıvı uygulamasına devam edilmesi önerilmektedir (7).

Sepsis ya da ağır sepsisin resüsitasyonunun ilk 6 saatinde, devam eden doku hipoperfüzyonu varlığında, uygun intravasküler volüm dolgunluğu ile birlikte superior vena kava oksijenasyon satürasyonu  $<70\%$ , mikst venöz oksijen satürasyonu  $\leq 65\%$  olacak şekilde devam ederse, dobutamin infüzyonu (maksimum 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'ya kadar) veya  $30\%$  veya daha fazla hematokrit değerine erişmek için eritrosit transfüzyonu önerilmektedir (7).

#### **2.1.9.2. Antimikrobiyal tedavi**

Sepsis tedavisinin esasını antimikrobiyal tedavi oluşturur. İdeal olanı kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedaviye başlamaktır. Ancak bu durum genellikle sepsis için geçerli olamamaktadır. Daha önce belirtildiği gibi sepsis tanısı konulan hastaların ancak  $50-60\%$ 'ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (35). Etken izole edilebilse bile sonuçlar en erken 48 saatte gelebileceğinden, geçen her bir saatin prognoz açısından son derece önemli olduğu sepsiste başlangıç tedavisi ampirik olarak yapılmaktadır (9).

Septik şokun ve ağır sepsisin doğrulanmasının ilk saati içinde etkin intravenöz antimikrobiyaller uygulanmalıdır. Pek çok çalışmada erken başlanan uygun antimikrobiyal tedavinin sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. Kültürlerin alınması ardından destek tedavisi ve olası mikrobiyal ajana yönelik ampirik antibiyotik tedavisinin hemen başlanması, kültür-antibiyogram sonuçlarında pozitiflik saptanması halinde gerekli ise antibiyoterapinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir (64). Muhtemel bütün patojenlere karşı aktivitesi olan ve enfeksiyon kaynağı tahmininde yeterli konsantrasyonda penetre olan bir ya da daha fazla ilacın başlangıçta ampirik olarak kullanılması önerilmektedir. Septik şok varlığında efektif antibiyotik uygulamasında gecikme mortalitede ölçülebilir artışla ilişkilidir (65).

Sepsisli nütropenik hastalarda ve *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. gibi tedavisi zor, çoklu ilaca dirençli bakteriyel patojenlerin etken olduğu hastalarda kombine antibiyotik tedavisi uygulanması vurgulanmaktadır. Ampirik kombinasyon tedavisi 3-5 günden fazla uygulanmamalı, antibiyotik duyarlılık sonucu ile en uygun tekli antibiyotik tedavisine daraltma yapılması önerilmektedir. Antimikrobiyal rejimin, süperenfeksiyonları ve direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi ve maliyeti azaltmak için antibiyotik daraltma anlamında günlük değerlendirilmesi önerilmektedir.

Fungal mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların insidansı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Kandidemi tedavisinde eğer direnç düşünülüyorsa, ilk olarak flukonazol tercih edilmelidir. Dirençli kandida enfeksiyonlarında vorikonazol, kaspofungin veya amfoterisin-B tedavide kullanılmalıdır. Kandida dışı mantar enfeksiyonlarında ise amfoterisin-B tedavide kullanılabilir (35).

Tedavi süresi genellikle 7–10 gün olarak belirlenmiş olup; yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, *S. aureus* bakteriyemisi; bazı fungal veya viral enfeksiyonlar veya nütropeniye içeren immunolojik yetersizlikleri olan hastalarda daha uzun süreli tedavi önerilmektedir (7). Sistemlere göre ampirik antibiyotik tedavi önerileri Tablo 7’de verilmiştir (9, 35, 48).

**Tablo 7. Ampirik Antibiyotik Tedavisi**

Şüphelenilen Enfeksiyon Odağı	Antibiyotik Rejimi
<b>Pnömoni</b>	
<b>Toplum kökenli</b>	2. ya da 3. kuşak sefalosporin + Makrolid
<b>Hastane kökenli</b>	Anti psödomonal betalaktam /Karbapenem + Aminoglikozid

<b>Üriner Sistem</b>	
<b>Toplum kökenli</b>	Sulbaktam-ampisilin / 3. kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
<b>Hastane kökenli</b>	Antipsödomonal betalaktam + Aminoglikozid
<b>Deri ve yumuşak doku</b>	
<b>Toplum kökenli</b>	Penisilin G + Antistafilokokkal betalaktam
<b>Hastane kökenli</b>	Antipsödomonal betalaktam / 3.kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
<b>İntra-abdominal ve bilier sistem</b>	
<b>Toplum kökenli</b>	Metronidazol/klindamisin + Kinolon / 3. kuşak sefalosporin
<b>Hastane kökenli</b>	Karbapenem + Antifungal?
<b>Nötropenik</b>	
Antipsödomonal betalaktam / Sefepim + Aminoglikozid	

### 2.1.9.3. Kaynak kontrolü

Belirli bir anatomik enfeksiyon tanısında acil kaynak kontrolü için dikkatli olunmalıdır (nekrotizan fasiit, diffüz peritonit, intestinal infarktüs gibi). Tanı konulduktan sonraki 12 saat içinde kaynak kontrolü için girişimin yapılmasını tavsiye edilmektedir.

Ağır sepsisle seyreden tüm hastaların;

- Enfeksiyon odağı açısından değerlendirilmesi
- Olası kaynak kontrol tedbirlerinin alınması (özellikle abse veya lokal enfeksiyonun drenajı)
- Enfekte nekrotik dokunun debridmanı
- Potansiyel enfekte cihazın ya da mikrobiyal kontaminasyonun devam ettiği bir kaynağın ortadan kaldırılması ve kontrol altına alınması önerilmektedir.

İntravenöz giriş yerlerindeki aletlerden kaynaklanan, ciddi sepsis veya septik şoka muhtemel kaynak teşkil eden eski yerler, yeni vasküler giriş yerleri açılınca hemen alınmalıdır. Enfeksiyon kaynakları olarak; ampiyem ya da septik artrit gibi derin yer enfeksiyonları, intestinal iskemi ya da nekrotize yumuşak doku enfeksiyonu, kolanjit ya da pyelonefrit, intraabdominal abse ya da gastrointestinal enfeksiyon gibi durumlar akılda tutulmalıdır (66).

### 2.1.9.4. Enfeksiyonun önlenmesi

Dikkatli enfeksiyon kontrol uygulamaları (el yıkama, uzman hemşire bakımı, kateter bakımı, bariyer önlemleri, hava yolu yönetimi, yatak başının kaldırılması, subglottik aspirasyon), sepsiste sağkalım kampanyasındaki bakım önerilerinde olduğu gibi, septik hastaların bakımı sırasında başlatılması önerilmektedir (67).

Selektif oral ve dijestif dekontaminasyon, ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltıcı yöntem olarak araştırılmaktadır. Oral klorheksidin glukonatın, ağır sepsisli YBÜ hastalarında, ventilatör ilişkili pnömoni riskini azaltmak için orofarengeal dekontaminasyon şekli olarak kullanılması önerilmektedir (7).

### 2.1.9.5. Vazopresörler

Ortalama arter basıncının  $\geq 65$  mmHg olması önerilir. Hipovolemi yeterince çözümlenemediğinde, yaşamı tehdit edici hipotansiyon ve yaşamı desteklemek için vazopressör tedavi kullanılır. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otheregölasyon kaybedilebilir ve perfüzyon bozulabilir. Böylece bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı meydana getirmek ve ortalama düzeyde yeterli sıvı akıcılığını elde etmek adına vazopressör tedavi başlanır (68).

Septik şoktaki hastalarda yeterli sıvı resüsitasyonu hemodinamik yönetimin en önemli unsurudur ve ideal olarak vazopresörler, inotropilerden önce gerçekleştirilmelidir; bununla birlikte vazopresörler ağır şoktaki hastalarda, diyastolik kan basıncı oldukça düşük olduğunda, erken dönemde acil önlem olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Noradrenalin birinci tercih vazopresör olarak önerilmektedir. Yeterli kan basıncını sağlayabilmek için ek ajana ihtiyaç duyulduğunda adrenalin kullanılmaktadır. Vazopressin (0,03 U/dk'nın üstünde) hedef OAB'a ulaşma amaçlı veya noradrenalinin dozunu azaltmak amaçlı noradrenaline eklenebilmektedir. Düşük doz vazopressin sepsis ilişkili hipotansiyonun tedavisinde tek başına başlangıç vazopresör olarak önerilmez ve yeterli OAB'ye diğer vazopresör ajanlarla ulaşılamaz ise vazopressinin 0,03-0,04 U/dk'dan daha yüksek dozların kurtarma tedavisi olarak tercih edilmesi önerilmektedir.

Dopamin, noradrenaline alternatif bir vazopresör ajan olarak; taşiaritmi riski düşük olan ve gerçek veya rölatif bradikardisi olan hastalar gibi seçilmiş küçük bir hasta grubunda önerilmektedir. Alfa-adrenerjik etkiye sahip olan fenilefrin, noradrenaline bağlı ciddi aritmilerin gelişmesi, kalp debisinin yüksek olduğunun bilinmesi veya hedef OAB'ye ulaşmada diğer vazopresör ajanlar yetersiz kaldığında kurtarıcı tedavi olarak kullanılması ve mümkün olan en kısa sürede arteriyel kateter yerleştirilmesi önerilmektedir (7).

### **2.1.9.6. İnotropik tedavi**

Miyokardiyal disfonksiyon, artmış kardiyak dolum basıncı ve düşük kalp debisi veya yeterli intravasküler volüme ve yeterli OAB'a ulaşılmış olmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi durumunda dobutamin infüzyonu maksimum 20 µg/kg/dk olarak uygulanması veya vazopresörlere eklenmesi önerilmektedir (7).

### **2.1.9.7. Kortikosteroidler**

Erişkin septik şok hastalarının tedavisinde, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlandıysa intravenöz hidrokortizon kullanılması gerekmemektedir. Ancak hemodinamik stabiliteye ulaşılamadıysa intravenöz hidrokortizonun günlük 200 mg dozunda verilmesi önerilmektedir. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopresör ihtiyacı ortadan kalktığında steroid azaltılmalı, şok olmadığı sürece kullanılmaması önerilmektedir (7).

### **2.1.9.8. Kan ürünü uygulaması**

Doku hipoperfüzyonu ortadan kalktığında; miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama veya iskemik koroner arter hastalığı gibi hafifletici nedenlerin olmadığı erişkin hastalarda hemogloblin konsantrasyonu <7,0 g/dL'ye düştüğünde, hedef hemogloblin konsantrasyonu olan 7,0-9,0 g/dL'e ulaşmak için kırmızı kan hücresi transfüzyonu önerilmektedir.

Ağır sepsisli hastalarda, PLT (trombosit) seviyesi  $\leq 10.000 \text{ mm}^3$  olduğunda veya önemli oranda kanama riski varken PLT seviyesi  $\leq 20.000 \text{ mm}^3$  olduğunda profilaktik olarak trombosit verilmesi önerilmektedir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv işlem durumlarında daha yüksek PLT seviyesi ( $\geq 50.000 \text{ mm}^3$ ) önerilmektedir. Kanaması olmayan veya invaziv bir girişim planlanmayan hastalarda pıhtılaşmayla ilgili anormal laboratuvar değerlerini düzeltmek için taze donmuş plazma, intravenöz immünglobulin, antitrombin uygulaması önerilmemektedir (7).



### **2.1.9.9. Sepsis ilişkili ARDS'de mekanik ventilasyon**

Sepsise bağı ARDS'de klinisyenlerin 6 mL/kg (tahmini vücut ağırlığına göre) tidal volüm hedeflemeleri önerilmektedir. ARDS'li hastalarda ölçülen plato basıncı ve pasif olarak inspiryum yapan akciğerde başlangıç üst limit plato basıncı hedefi  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O olması tavsiye edilmektedir.

Pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ekspiryum sonunda alveolar kollapsı önlemek için uygulanmaktadır. Sepsis ilişkili orta veya ağır ARDS'de yüksek PEEP değerlerine dayalı strateji kullanılmaktadır. ARDS'de PEEP'i yükseltmek akciğer ünitelerinin gaz değişimine katılacak şekilde açık kalmasını sağlamaktadır. PEEP ister endotrakeal tüp isterse de yüz maskesiyle uygulansın PaO<sub>2</sub>'yi yükselttiği bilinmektedir.

Mekanik ventilatör desteği altındaki sepsis hastalarının yatak başları, aspirasyon riskini sınırlandırmak ve ventilatör-ilişkili pnömoni gelişimini engellemek için 30-45 derecede olacak şekilde ayarlanması önerilmektedir. Bu hastaların mekanik ventilasyondan ayrılabilme kabiliyetlerini değerlendirmek için weaning protokolü olarak düzenli bir şekilde spontan solunum denemeleri yapılması önerilmektedir (7).

### **2.1.9.10. Sedasyon, analjezi ve nöromusküler blokaj**

Mekanik olarak ventile edilen sepsisli hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon belirli bir titrasyon dozunu hedefleyerek minimize edilmesi önerilmektedir. ARDS'nin olmaması durumunda mümkün ise uzamış nöromusküler blokaj riskinden ötürü nöromusküler bloke edici ajanlardan kaçınılması önerilmektedir (7).

### **2.1.9.11. Glukoz kontrolü**

Ardışık iki kan şekeri seviyesinin  $>180$  mg/dL olduğunda insülin uygulamasına başlanması önerilmektedir. Glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızı sabitlenene kadar kan şekeri değerleri her 1-2 saatte bir kontrol edilmeli daha sonra her 4 saatte bir bakılmalıdır (7).

#### **2.1.9.12. Renal replasman tedavisi**

Devamlı renal replasman tedavisi ve aralıklı diyaliz tedavilerinin şiddetli sepsis ve akut böbrek yetmezliği tablosundaki hastalarda kullanıldıklarında benzer kısa süreli sağkalım oranlarını sağladıkları için eşdeğer oldukları düşünülmektedir (7).

#### **2.1.9.13. Bikarbonat tedavisi**

Hipoperfüzyona bağlı laktik asidemide  $pH \geq 7,15$  olduğunda hemodinamiyi iyileştirmek ya da vasopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat verilmesi önerilmemektedir (7).

#### **2.1.9.14. Derin ven trombozu profilaksisi**

Şiddetli sepsis hastalarında venöz tromboemboliye karşı profilaksi uygulamasının, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin ile sağlanması önerilmektedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı için kontraendikasyon olan (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda intraserebral hemoraji gibi) septik hastalarda, kontraendikasyon yoksa dereceli kompresyon veya aralıklı kompresyon cihazları gibi mekanik profilaktik tedaviler önerilmektedir (7).

#### **2.1.9.15. Stres ülser profilaksisi**

Kanama risk faktörlerine sahip ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda stres ülser profilaksisi olarak H<sub>2</sub> reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır (7).

#### **2.1.9.16. Nütrisyon**

Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 48 saatte tolere ettiği sürece, yalnızca intravenöz glukozdan ziyade oral veya gerekli ise enteral nütrisyon uygulanması önerilmektedir. İlk haftada alması gereken kalorinin tamamını vermekten sakınılmalı, düşük doz nütrisyon önerisinden biraz daha fazla bir kaloriye ulaşılması (günlük 500 kalorinin üstünde) ve tolere ettiği sürece kalori miktarı

artırılması önerilmektedir. Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 7 günde intravenöz glukoz ve enteral nütrisyon, tek başına total parenteral nütrisyonu veya parenteral nütrisyon ile enteral nütrisyonun kombinasyonuna tercih edilmektedir (7).

## 2.2. Eser Elementler

Eser elementler, vücutta biyolojik materyal içinde çok düşük konsantrasyonda bulunan ve yaşam için esansiyel olan inorganik elementler olarak adlandırılırlar. Genellikle mg/L veya µg/L ile ifade edilen % 0,01'den daha düşük derişimlerde bulunurlar. Eser elementler düşük derişimlerde bile birçok alanda önemli bir role sahiptir. Doğada bulunan 92 element, insan vücudunda bulunan 71 element ve bunların insan sağlığı üzerinde pek çok etkiye sahip olan yüzlerce izotopunun bir kısmı enzimlerin yapısında bulunur ve enzimlerin katalitik aktivasyonları için şarttır. Bir kısmı ise hormonların ve vitaminlerin yapı taşıdır. Ayrıca organizmada gerçekleşen yükseltgenme indirgenme olaylarında, protein ve nükleik asitlerin kararlılığında önemli rollere sahiptir. Yoklukları durumunda ölüm, yetersiz alımlarda biyolojik fonksiyonların zarar görmesi ve aşırı miktarlarda alımlarda ise toksik etkiler gözlenir (69). Pek çok çalışma eser elementlerin besin takviyesi olarak alınmasını önermektedir.

### Eser elementlerin insan vücudu üzerindeki etkileri (69)

- Kimyasal reaksiyonlara etki ederler.
- Taşıma ve fizyolojik sistemlere etki ederler.
- Kanserojen olarak vücudun yapı taşlarına etki ederler.
- Alerjik olarak etki ederler.
- Spesifik bölgelere etki ederler (Önemli proteinlerin yapısına girerler. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanıp, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynarlar).

İnsan vücudu için esansiyel olan ve olmayan elementler, başta besinler olmak üzere çeşitli yollarla (su, hava gibi) vücuda alınır. Böylece vücut metal yükü oluşmaktadır. Alüminyum(Al), Kurşun(Pb) ve Kadmiyum(Cd) gibi bazı eser elementler yaş ile birikerek vücuttaki konsantrasyonları artmaktadır. Eser elementlerin absorpsiyonları, intestinal sistemden olmaktadır. Plazmada taşınmaları

spesifik bir proteine ya da albümine bağlanarak gerçekleşmektedir. Vücuttan atılmaları ise başlıca gastrointestinal yolla, özellikle safra ile olmaktadır. Ayrıca böbrekler ve ter bezleri kullanılarak da atılabilmektedir.

İnsan sağlığı için tüm elementler önemli olmakla beraber, Krom (Cr), Demir (Fe), Kobalt (Co), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Selenyum (Se), Molibden (Mo) ve İyot (I) faydalı eser elementler; Mangan (Mn), Silisyum (Si), Nikel (Ni), Bor (B), Vanadyum (V), Kalay (Sn) muhtemel faydalı eser elementler; Flor (F), Arsenik (As), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb), Alüminyum (Al) ve Civa (Hg) olası toksik elementler olarak bilinmektedir (70). Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Cr, Mo, Sn, V, Si ve Ni elementlerinin en önemli görevi enzimleri aktive eden kofaktor olmalarıdır (71).

Çoğu eser element ve vitaminin vücuttaki antioksidan yanıt için gerekli olduğu bilinmektedir. Sepsis hastalarında oksidatif strese duyarlılık artmış olup, bu hastalarda mikronutrisyon (eser element, vitamin) gereksiniminde artış olduğu düşünülmektedir. Multiple organ disfonksiyonu olan sepsisli yoğun bakım hastalarında, çoğunlukla hipermetabolik durum mevcut olup, makronutrisyon, eser element gereksinimi artmaktadır. Bu sebeple ağır oksidatif stres altındaki sepsis hastalarında, eser elementlerin özellikle antioksidan özellikleri nedeniyle immün cevabın düzeltilmesinde ve yara iyileşmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. En önemli antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT)'dır. Bakır, çinko, selenyum, mangan gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (72).

2009 Avrupa Parenteral Enteral Nutrisyon Derneği (ESPEN) Yoğun Bakımda Parenteral Nutrisyon Guideline'ına göre, her yoğun bakım hastasına, metabolik durumu ve kilosu ne olursa olsun, günlük doz eser element replasmanı yapılmalıdır. Kaşektik veya morbid obezlerde doz ayarlaması yapılmalıdır. Günlük ticari preparatlarda bulunan ortalama değerler ise; krom:10-15 mcg, kobalt:0-1.47 mcg, bakır:0.48-1.27 mg, flor:0.57-1.45 mg, demir:1-1.95 mg, iyot:10-130 mcg, mangan:0.2-0.55 mg, molibden:10-25 mcg, selenyum:20-70 mcg, çinko:3.27-10 mg şeklindedir. Yoğun bakımda bir aydan fazla süreli parenteral beslenen hastalarda özellikle çinko ve selenyum eksikliği riski olabileceği düşünülmektedir (73).

İnsan organizması ve çevre sağlığı açısından eser element analizleri kısa vadede yararlı sonuçlara dönüştürülebilen ve son derece ilginç sonuçlar ortaya çıkaran analizlerdir. Hemen tüm vücut sıvıları (kan, idrar vb.) ve dokularında (saç, tırnak vb.) eser elementlerin analizi yapılabilir. Serum örneklerinde eser element analizi sonucunda eser elementler hakkında bilgi verir. Ancak diğer biyolojik dokulara göre eser element derişimi daha düşüktür. Serum örneklerinin analizi diğer biyolojik dokulara göre daha kolay olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda eser elementlerin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (74, 75).

Bu çalışmanın konusu olan eser elementlerden Fe, Cu, Zn, V, Co, Cr, Se, Cd, Ni ve Al ile ilgili bilgiler aşağıda sunulmuştur.

### **2.2.1. Demir (Fe)**

Fe yaşam için esansiyeldir. Normal toplam vücut demiri 2-6 gramdır. Bunun %65'i hemoglobin demiri, %22'si depo demiri (ferritin ve hemosiderin), %10'u miyogloblin ve geri kalanı ise çeşitli enzimlerin (sitokrom oksidaz, hemogentisik oksidaz, peroksidazlar, katalazlar, sitokrom redüktaz, süksinat dehidrogenaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, Açil koenzim A dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz, vb.) yapısında bulunur.

Ferritin ve hemosiderin şeklindeki demir depo havuzu karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunur. Erkeklerde yaklaşık 1000 mg, kadınlarda yaklaşık 500 mg olan bu depo havuzu, yaşlı eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılmasından veya hemoglobin sentezi için gerekenden fazla miktarda emilmiş demirin birikmesinden meydana gelmiştir. Kadın ve erkeklerdeki demir depolarındaki farklılık menstrüasyon ve gebeliğe bağlıdır (76).

İndirgeyici aktif bir iyon olan demir ( $Fe^{+2}$ ) biyolojik sistemlerde reaktif oksijen radikalleri oluşumunda görev alır (77). Nutrisyonel esansiyel bir element olan Fe'in eksikliği oksidatif DNA hasarı meydana getirebilmektedir. Diyetle alınan Fe reaktif oksijen radikali kaynağı olarak organizmada etkili olabilmesi nedeniyle önem arz etmektedir.

Demir eksikliği olanlarda enfeksiyonlara eğilimin arttığı sıklıkla görülen bir durumdur. Demir içeren bir enzim olan myeloperoksidaz nötrofillerin bakterisidal işlevinde yer alır. Demir eksikliği olanlarda bakterisidal işlevin azaldığı ve invitro çalışmalarda demir ve demir içeren bileşiklerin T ve B lenfosit fonksiyonları ve fagositik sistem için gerekli olduğu gösterilmiştir (78). Buna karşın demir, bakterilerin çoğalması için gerekli olduğundan enfeksiyon sırasında demir eksikliğini, vücudun bir savunma mekanizması olarak bildiren çalışmalar da mevcuttur. Demir verilmesi ile 4-7 günde immüitenin, henüz Hb düzeyinde değişiklik olmadan düzeldiği tespit edilmiştir (79).

### **2.2.2. Bakır (Cu)**

Cu, birçok biyolojik oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonunda rol alan esansiyel bir elementtir. Günlük gereksinim 0,6-2 mg kadardır ve dengeli beslenme ile kolayca sağlanmaktadır. Besinlerle sindirim kanalına alınan bakır ince barsak üst kısmından emilmektedir ve emilimi askorbik asit, divalen katyonlar, kalsiyum, çinko ve fitatlar ile engellenir. Plazmada bulunan bakırın %10'u dengeli bakır bölümünü, geri kalan %90'ı ise karaciğerde sentezlenen ve özel bir metalloprotein olan seruloplazmin yapısını oluşturmaktadır. Plazma normal bakır seviyesi 1 mg/L dir. Üst sınır yaklaşık 1,5 mg/L kabul edilir. Bakır, birçok redoks enziminin kofaktörüdür. Antioksidan defans sisteminin zayıf olduğu durumlarda Cu kolayca Haber-Weis ve Fenton reaksiyonuna girerek hidroksil radikali üretir. Yüksek düzeyleri oksidatif reaksiyonlar, hücre hasarı ve ölümü ile sonuçlanır (80).

Demir metabolizmasında bakır önemli bir rol oynar. Eksikliği demir emilimini azaltır ve anemi şiddetli bakır eksikliğine eşlik eder. Ferrooksidaz aktivitesine sahip olan ve bakır içeren seruloplazmin, demir transferine bağlanmadan önce ferro demiri ferrik demire oksitler. Bu nedenle demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemiye benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Oluşan anemi demir eksikliğinden farklı olarak demir verilerek düzeltilememektedir (81).

Sitokrom-c oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktif bir komponenti olan bakır, lökopeni oluşumunda önemlidir. Serum bakır seviyesi akut

ve kronik enfeksiyonlarda artmaktadır. Bu artışın genellikle enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bakırın büyüme ve gelişme üzerine etkisi vardır. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada serum bakırı ile kilo arasında pozitif, boy ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (82).

### 2.2.3. Çinko (Zn)

Çinko, yaklaşık 300 enzimin integral bileşenidir ve karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asit metabolizması, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde görev alan, biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü koruyan, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında bulunan biyolojik bir eser elementtir (83).

Memelilerde bulunan başlıca çinko metalloenzimleri karbonik anhidraz, alkalin fosfataz, alkol dehidrogenaz, laktik dehidrogenaz, karboksipeptitaz, DNA'ya bağımlı RNA polimeraz, DNA polimeraz gibi enzimlerin yapısında yapısal komponent olarak rol oynamaktadır. Zn, insülin fizyolojisine doğrudan katılıp, insülinin depo ve salgılanmasını sağlar (83).

Zn iki mekanizma ile antioksidan görevini yapar; oksidasyona karşı sülfhidril gruplarını korur, geçiş metalleri tarafından reaktif oksijen oluşumunu inhibe eder (83).

Diyetle alınması gereken günlük çinko (Zn) miktarı yetişkinler için 10-15 mg; infantlar için 3-5 mg’dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg’a kadar çıkar. Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %20-30’u absorbe edilmektedir. Absorpsiyon yeri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdur. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak Zn emilimini azaltırken; proteinler, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (84). Çinkonun % 70’i dışkı ile atılır. Fekal çinkonun çoğunluğunu diyetteki emilmeyen veya barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ile atılan çinko oluşturur. Normal olarak alınan 10-15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan çinko miktarı çok küçüktür (0,3-0,6 µg/gün) (85).

Zn'nun % 20'si ciltte, geri kalanı kemik ve dişlerde bulunur. Kanda ortalama 900 mg/dL kadar bulunan çinkonun  $\frac{3}{4}$  ü eritrositlerdeki karbonik anhidraz enziminin yapısında, geri kalanı ise plazmada yer almaktadır (86).

Gelişme geriliği, karaciğer büyümesi, toprak yeme, demir eksikliği, hafif düzeyde bilinç bozukluğu gibi bazı klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (87).

#### **2.2.4. Vanadyum (V)**

Vanadyum, yükseltgenme basamağı 0 ile +5 arasında değişen, kolay yükseltgenmeyen, korozyona dayanıklı ve çelik grisi renkte geçiş metalidir. Akciğerlerde çözünebilir vanadyum bileşiklerinin iyi absorbe edilmesine karşın vanadyum tuzları mide ve bağırsakta kolay emilime uğramazlar. Vanadyumun insan vücudundan atılışı böbrekler vasıtasıyla gerçekleşir. Biyolojik yarılanma ömürleri 20-40 saattir. Vanadyum muhtemelen temel bir eser element olmasına karşın vanadyum eksikliğinden dolayı herhangi bir hastalık insanlarda tespit edilememiştir (88).

İnsan vücudu için gerekli vanadyumun günlük 10-60 µg olduğu ve bunun yiyeceklerden sağlandığı bilinmektedir. Vücudumuz için gerekli bir eser element olarak vanadyumun hızlı boşaltımında, hemostatik düzenlemede ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin şelasyonunu katalizinde aktif rol aldığı düşünülmektedir. Vanadat iyonu  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPaz enzim pompası için güçlü inhibitörlerden birisidir. Araştırmalar vanadyumun  $\text{Na}^+$  pompasını düzenlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir (89).

#### **2.2.5. Kobalt (Co)**

Kobalt eritrosit yapımı için önemli bir vitamin olan vitamin B12'nin yapısında yer alır. Dışarıdan alınan kobalt vücutta vitamin B12'nin yapısına giremez ve dolayısı ile vitamin B12 ile birlikte alınması gerekir. Kobalt elementinin, organizmada lipid metabolizması üzerinde HDL kolesterol düzeyinde artış ve LDL kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asiti düzeylerinde azalma sağlaması ile yararlı etkileri olduğu rapor edilmiştir (90, 91). Ayrıca yapılan çalışmalarda, kobalt (II)



klorür uygulanan tavşanların pankreatik hücrelerinden insülin salgılanmasının, sıçanlarda ise glukoz transportunun arttığı ve kobaltın insülin benzeri etkisinin olduğu saptanmıştır.

Kobalt bağırsaklardan demir ile ortak bir taşıma mekanizması ile emilir ve canlı organizmada karaciğer, kemik ve böbreklerde bulunur. Dokularda da az miktarda bulunur. Kobalt atılımı büyük oranda böbreklerden az miktarda ise idrarla olmaktadır (90, 91).

### **2.2.6. Krom (Cr)**

Esansiyel eser elementlerden krom nikotik asit, glutamik asit, glisin ve sisteininden oluşan Glukoz Tolerans Faktör (GTF)'nün yapısına katılır. Cr bir metallo-enzimdir ve çok iyi anlaşılammış insülin için hücre reseptörüdür. Cr eksikliği glukoz toleransını bozar, hiperglisemi, trigliserid ve kolesterol seviyelerinin artışına sebep olur (92, 93).

Krom, erişkin bir bireyde 4-6 mg olup, insan vücudunun her yerinde düşük konsantrasyonlarda bulunur. Kromun serumda normal düzeyi ortalama 0.073 µg/dL ile 15 µg/dL arasında değişir. İnsan dokusunda krom düzeyinin 0.02 µg/dL'den başlayıp giderek arttığı bildirilmektedir. Bu artışın doğumdan itibaren başlayıp 10 yaş civarında da normal erişkin düzeyine ulaştığı gösterilmiştir (91).

Kromun intestinal emilimi düşük olup, % 0,4-2,5 arasındadır. Diyet ile alınan kromun büyük kısmı emilmeden gaita yolu ile atılmaktadır. Emilim askorbik asit, amino asitler, oksalat ve diğer diyet faktörleri ile sınırlı oranda artabilir. Emilimden sonra krom, demire benzer şekilde plazmada transferine bağlanarak taşınır ve daha sonra memelilerde özellikle karaciğer başta olmak üzere dalak, kemik ve diğer yumuşak dokularda konsantre olur (94).

Kromun büyük kısmı böbrekler, küçük bir kısmı ter, safra, dökülen saç ile atılır. Krom, böbreklerde reabsorbe edilmez. Alım düzeyi düşük olmasına rağmen diyetteki krom, idrarla atılan krom miktarını etkilememekte, fakat emilimini etkilemektedir.

### 2.2.7. Selenyum (Se)

Antioksidan savunma sistemlerinde Se'nin önemli bir rol oynadığı ve lipid peroksidasyonuna ve tiroid hormon metabolizmasına karşı korumasının iyi olduğu bilinmektedir. Se bazı metabolik hastalıkların ve kanser türlerinin önlenmesinde rol oynayan antioksidan özellikteki Glutasyon peroksidaz (GPx) enziminin yapısında bulunur. Se'un biyolojik önemi bu enzimin bir ko-faktörü olmasından kaynaklanmaktadır. Her alt ünitesinde selenosistein şeklinde bir adet Se atomu içeren GPx, hücre içinde hidrojen peroksitin suya indirgenmesinde rol oynamaktadır. Se, E vitamini ile etkileşerek lipid metabolizması sonucu, oluşan peroksitlerin neden olduğu oksidatif hasarlardan hücre membranını korumaktadır (95).

Doğadaki ortalama konsantrasyonu 0,09 ppm olarak bulunmuştur. Kandaki Se konsantrasyonu 60-100µg/l dır. Selenyum eksikliğinde immün fonksiyon genellikle yetersizdir, nötrofil ve makrofaj fonksiyonları bozulmuştur ve bakteri solunum mukozasına yapışır. Sepsiste selenyum düzeyinin düştüğü görülmüştür. Düşük selenyum düzeyinin mortalite ve morbidite ile ilişkisi olabilir. Selenyum içeren enzimler lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur ve inflamatuvar olayı düzenlemede rol alır. Bu nedenle selenyum verilmesi hastalarda çoklu organ yetmezliğine karşı koruyucu olabilir (96). Avrupa çalışmalarında oksidatif stres, organ işlev bozukluğu ve yüksek mortaliteyle ilişkili düşük plazma Se düzeyleri, toprakta ve besinlerde selenyum tükenmesine atfedilmiştir (97). Yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmekle beraber henüz hangi dozda ne kadar süre verilmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur.

### 2.2.8. Nikel (Ni)

Nikel; gümüş parlaklığında, tel ve levha haline gelebilen, 1455° C'de eriyen, 2730° C'de kaynayan manyetik özelliği olan sert bir metaldir. En çok rastlanan nikel kaynakları kaplama metallere ve bileşimlerdir (98).

Vücutta karbonhidrat metabolizması gibi bir takım kritik fizyolojik görevlerde de rolü mevcuttur. İmmünotoksik, allerjen ve immüsupresan etkileri bulunmaktadır (98). Nikel en sık görülen kontakt allerjendir. NiO<sub>3</sub> ve (Ni(OH)<sub>2</sub>) gibi bazı oksitler kontakt dermatit oluşturabilirler fakat ısıtılmış NiO buna neden

olmamaktadır. Duyarlanma daha çok korozyona uğramış maddelerle sık deri teması ile olmaktadır. Özellikle de musluklar gibi daha önce nikel ile kaplanıp daha sonra krom kaplama yapılan maddelerin uzun süreli kullanımlarında nikel yüzeye çıkarak duyarlanma oluşturmaktadır (99). Nikelin toksik etkisi esas olarak glutatyonu azaltması ve proteinin sülfidril gruplarına bağlanması ile oluşmaktadır (100). Nikel sülfid gibi formları metal fabrikalarında ve rafineri endüstrisinde çalışanlarda; özellikle sindirim kanalı, solunum organları ve böbreklerde kanser yapabilmektedir (98).

### **2.2.9. Kadmiyum (Cd)**

Kadmiyum klorid, kadmiyum oksit, kadmiyum sülfat ve sülfid şekillerinde bulunabilen ve özel bir kokusu ve tadı olmayan bir elementtir (101). Kadmiyum, vücutta çok uzun süre kalabilmekte ve düşük miktarlarda maruz kalınması durumunda bile yıllar içinde birikmelere sebep olur (102). Kadmiyum solunum, besinler, sigara dumanı ve kadmiyumla kirlenmiş suların içilmesiyle vücuda alınmaktadır. Yüksek düzeyde kadmiyumun solunması ile akciğer hasarına bağlı ölümler meydana gelebilmektedir. Hayvanlarda yapılan deneyler sonucunda kadmiyumun tansiyon yükselmesine, karaciğer hastalıklarına, kandaki demir düzeyinin düşmesine, sinir sistemi ve beyinde hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (103). Kadmiyum bileşikleri kanserojen olması beklenen maddeler grubunda yer almaktadır. Kadmiyum'un insanda karsinojen etki yaptığı 1976 yılında gösterilmiş ve 1993 yılında, IARC (International Agency for Cancer Research) tarafından Tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.

### **2.2.10. Alüminyum (Al)**

Al çok sayıdaki anahtar enzim ve ikincil mesajcı yolunu modifiye eder. Al, DNA ve hücre iskeleti proteinlerinin fosfat gruplarına in vitro ortamda bağlanır. Amiloid protein agregasyonunu indükler ve tau hiperfosforilasyonu yapar. Bu durum bu protein yapılarında geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere neden olur. Sonuçta aksonal transport duraklar ve hücre ölümü meydana gelir. Alüminyumun sudaki miktarı 100 mg/l den fazla olan alanlarda Alzheimer Hastalığı gelişiminin kolaylaştığı gösterilmiştir (104).

Alüminyumun sitotoksik mekanizması serbest radikal üretimi üzerindedir. Çok sayıda metal A $\beta$  ile bağlanır fakat Al, A $\beta$  bağı benzersizdir. Bu bağlanma A $\beta$ 'yı oligomerizasyonunun spesifik bir formunu teşvik eder ve bu durum nörotoksik etkilidir (105).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Çalışmamız, Aralık 2015 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Beyin Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve polikliniğinde kesitsel olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.11.2016 tarihinde 2016/25 no ile onaylanmıştır. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Programı kapsamında desteklenmiştir. Proje Numarası: 542'dir.

#### **3.2. Hasta Seçimi**

Hastanemiz 320 yataklı, 30 erişkin yoğun bakım yatak kapasiteli, 3.basamak araştırma ve uygulama hastanesidir. Dahili yoğun bakım, cerrahi yoğun bakım, beyin cerrahisi yoğun bakım, koroner yoğun bakım ve kalp damar cerrahisi yoğun bakım üniteleri hizmet vermektedir.

Çalışmamıza sepsis ve septik şok şüphesi ile hastaneye yatırılan veya tedavi alan, dışlama kriterlerine (eser element içeren ilaçlardan aktif olarak kullanıyor olmak, çalışma protokolünü reddetmek, 18 yaşından küçük olmak) sahip olmayan 87 hasta (sepsis grubu) ve kontrol grubunu oluşturan 22 gönüllü sağlıklı kişi dahil edilmiştir.

#### **3.3. Veri Toplama ve Laboratuvar İncelemeleri**

Hastalardan yatışlarının ilk 3 günü içinde alınan serum örnekleri çalışılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, yattığı ünite, altta yatan ek hastalıklar, antibiyotik kullanım durumu, hastane yatış öyküsü, yatış öncesi operasyon geçirip geçirmediği, kan ve kan ürünü transfüzyon durumu, eser element içeren ilaç kullanım durumu, uygulanan invaziv girişimler, entübasyon ve mekanik ventilasyon durumu, beslenme durumu, enfeksiyonun geliştiği yer, enfeksiyon odağı, ampirik başlanan antibiyoterapi, üremenin gerçekleştiği klinik örnek, üreyen etken mikroorganizmaları

veri olarak kaydedildi. Altta yatan ek hastalıklar DM, KBY, KOAH, SVO, HT, KKY, KAH, hematolojik malignite, solid organ malignitesi olarak gruplandırıldı. Uygulanan invaziv girişimler idrar sondası, NG sonda, santral venöz kateter, trakeostomi, PEG, kolostomi olarak gruplandırıldı. Enfeksiyonun geliştiği yer toplum ve hastane kaynaklı olarak; enfeksiyon odağı ise pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, deri-yumuşak doku enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu, gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve kan dolaşım enfeksiyonu olarak gruplandırıldı. Hastaların beyaz küre, lökosit yüzdesi, hemoglobin, hematokrit, platelet, CRP, sedimentasyon, total protein, albümin, kan şekeri, BUN, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, kan sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, PT, INR, laktat, piyüri-hematüri varlığı ve eser element (Fe, Cu, Zn, Al, V, Cd, Ni, Se, Co, Cr) değerleri laboratuvar verisi olarak kaydedildi.

Çalışmadaki hemogram ve biyokimyasal parametreler, çalışma serumu alındığı gün hastadan gönderilen rutin laboratuvar tetkiklerinden elde edilen veriler kullanıldı. Sepsis grubunda izole edilen etken mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve VİTEK2 Compact (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemle tanımlandı.

Serum eser element düzeyleri ise Düzce Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜBİT) tarafından ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry) metodu ile aşağıdaki tablolardaki veriler referans aralığı olarak kabul edilerek değerlendirildi.

**Tablo 8: Serum Eser Element Düzeylerinin Referans Aralıkları**

element	units	mean values $\pm$ SD <sup>1)</sup>	5th percentile <sup>2)</sup>	(50 <sup>th</sup> ) median <sup>2)</sup>	95th percentile <sup>2)</sup>
Al	$\mu\text{g/l}$	11.00 $\pm$ 8.99	5.66	10.04	18.66
As	$\mu\text{g/l}$	n.d.*	n.d.*	n.d.*	n.d.*
B	$\mu\text{g/l}$	38.03 $\pm$ 34.90	14.40	35.04	78.17
Be	$\mu\text{g/l}$	n.d.*	n.d.*	n.d.*	n.d.*
Cd	$\mu\text{g/l}$	0.051 $\pm$ 0.20	<0.01	<0.01	0.285
Co	$\mu\text{g/l}$	0.104 $\pm$ 0.158	<0.1	<0.1	0.155
Cu (total)	$\mu\text{g/l}$	1013 $\pm$ 167	688	915	1803
Cu males <sup>3)</sup>	$\mu\text{g/l}$	857 $\pm$ 222	637	846	1084
Cu females <sup>4)</sup>	$\mu\text{g/l}$	1089 $\pm$ 733	711	986	1944
Fe	$\mu\text{g/l}$	1377 $\pm$ 729	825	1323	2090
Li	$\mu\text{g/l}$	1.82 $\pm$ 5.14	<0.1	1.00	7.25
Mn	$\mu\text{g/l}$	0.40 $\pm$ 0.99	<0.01	0.18	1.48
Mo	$\mu\text{g/l}$	0.44 $\pm$ 1.62	<0.01	<0.01	3.00
Ni	$\mu\text{g/l}$	4.98 $\pm$ 2.63	2.98	4.97	7.34
Rb	$\mu\text{g/l}$	175 $\pm$ 71	123.9	172.4	244
Se	$\mu\text{g/l}$	112.7 $\pm$ 32.3	87.3	112.4	143.5
Sr	$\mu\text{g/l}$	49.2 $\pm$ 172	20.83	34.01	105.05
Zn	$\mu\text{g/l}$	809.87 $\pm$ 223.3	637	820	1004

\*n.d. = not detected.

<sup>1)</sup>The ranges are given as mean  $\pm$  SD.

<sup>2)</sup>To display the actual distribution—in the form of the 5th, 50th, and 95th percentile.

<sup>3)</sup>n = 39.

<sup>4)</sup>n = 71.

Not: Üstteki resimdeki tablo, “Ferrer R, Gautschi K, Lutz H. Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICP-MS “ isimli makaleden alıntılanmıştır ve tabloda serum eser elementleri değerlendirilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi serum eser element düzeyleri  $\mu\text{g/L}$  olarak ölçülmüştür.

Element	Mean <sup>a</sup> /µg L <sup>-1</sup>	Range/µg L <sup>-1</sup>	Geometric mean <sup>a</sup> /µg L <sup>-1</sup>	% < LOQ	Percentiles <sup>a</sup> /µg L <sup>-1</sup>		
					5%	60%	95%
Ag	0.072	<0.017-0.4	0.04	23	0.009	0.062	0.236
As	0.93	0.13-4.2	0.71	0	0.16	0.91	2.3
Au	0.11	<0.012-2.9	0.02	50	<0.012	0.018	0.45
B	42	12-195	36	0	14	85	41
Ba	0.8	0.17-1.9	0.8	0	0.4	0.9	1.2
Bc	<0.008	<0.008-0.04	<0.008	84	<0.008	<0.008	0.015
Bi	<0.008	<0.008-0.02	<0.008	98	<0.008	<0.008	<0.008
Cd	0.57	0.10-4.1	0.38	0	0.12	0.41	1.9
Ce	<0.008	<0.008-0.03	<0.008	90	<0.008	<0.008	0.016
Co	0.19	0.04-0.8	0.14	0	0.05	0.19	0.41
Cs	3.6	1.5-6.7	3.4	0	2	3.8	5.5
Cu	1042	720-1800	1020	0	804	1007	1620
Ga	<0.2	<0.2	<0.2	100	<0.2	<0.2	<0.2
Hf	<0.006	<0.006-0.017	<0.006	96	<0.006	<0.006	<0.006
Hg	1.4	0.02-16	0.9	0	0.2	1.2	3.3
In	<0.009	<0.009-0.02	<0.009	78	<0.009	0.0091	0.014
La	<0.008	<0.008-0.02	<0.008	76	<0.008	<0.008	0.016
Mn	9.0	4.8-18	8.6	0	5.7	9.0	14.6
Mo	0.43	0.06-4.0	0.33	0	0.14	0.36	1.1
Ni	0.11	<0.025-0.8	0.08	19	0.03	0.11	0.22
Pb	22	5-83	19	0	8	21	47
Pd	<0.02	<0.02-0.09	<0.01	90	<0.02	<0.02	0.029
Rb	2408	1480-4000	2369	0	1768	2462	3131
Rh	<0.006	<0.006-0.009	<0.006	99	<0.006	<0.006	<0.006
Ru	0.007	<0.011	<0.011	89	<0.011	<0.011	0.014
Sb	<0.013	<0.013-0.13	<0.013	84	<0.013	<0.013	0.040
Se	133	85-182	132	0	105	139	164
Sn	0.18	0.02-0.81	0.12	0	0.03	0.15	0.55
Sr	20	10-77	19	0	11	19	39
Te	<0.14	<0.14	<0.14	100	<0.14	<0.14	<0.14
Th	<0.003	<0.003-0.007	<0.003	97	<0.003	<0.003	<0.003
Tl	0.019	<0.01-0.05	0.016	23	<0.01	0.023	0.035
U	<0.003	<0.003-0.006	<0.003	85	<0.003	<0.003	0.004
V	0.052	0.016-0.11	0.045	0	0.021	0.057	0.103
W	<0.011	<0.011-0.1	<0.011	94	<0.011	<0.011	0.017
Y	<0.006	<0.006-0.03	<0.006	88	<0.006	<0.006	0.0084
Zr	0.033	<0.014-0.5	0.015	56	<0.014	0.018	0.146

<sup>a</sup>Concentrations below the LOQ were calculated as LOQ/2.

Not: Üstteki resimdeki tablo, “Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS Biology “ isimli makaleden alıntılanmıştır ve tabloda serum eser elementleri değerlendirilmiştir (107). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi serum eser element düzeyleri µg/ L olarak ölçülmüştür.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde, sürekli veriler için dağılım şekline bağlı olarak Independent samples t test veya Mann-Whitney U test ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson chi-square veya Fisher’s exact test kullanılmıştır. Değişkenler arası doğrusal ilişkilerin incelenmesinde Spearman rho korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

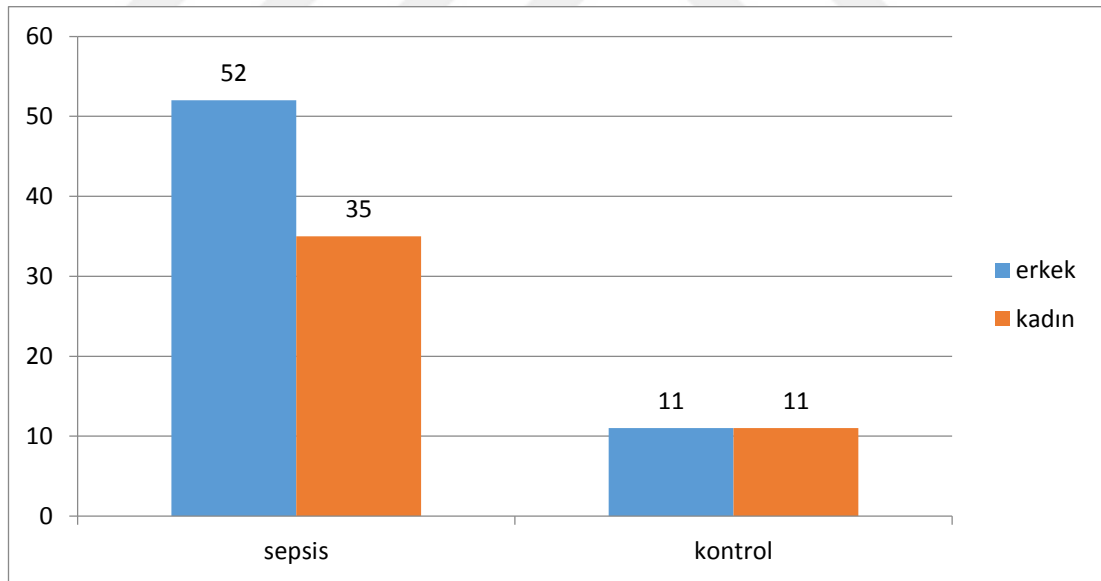


#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza Aralık 2015 ve Aralık 2016 tarihleri arasında sepsis ve septik şok şüphesi ile Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Beyin Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırılan veya tedavi alan, dışlama kriterlerine sahip olmayan 87 hasta (sepsis grubu) ve kontrol grubunu oluşturan 22 gönüllü sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Hastalardan yatışlarının ilk 3 günü içinde alınan kan serum örnekleri çalışılmıştır.

Sepsis grubunun yaş ortalaması  $74,11 \pm 14,26$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $31,05 \pm 7,31$  olup gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı olarak bulundu ( $p < 0,001$ ).

Sepsis grubundaki 87 hastanın 52'si erkek (%59,8), 35'i kadın (%40,2) idi. Kontrol grubunu oluşturan 22 kişinin 11'i erkekti (%50). İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu ( $p = 0,407$ ). Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet oranları grafik 1'de gösterilmektedir.



**Grafik 1: Sepsis ve kontrol grubu cinsiyet grafiği**

Sepsis ile kontrol grubu arasında yaş ( $p < 0,001$ ), ek hastalık ( $p < 0,001$ ), antibiyotik kullanımı ( $p < 0,001$ ), hastane yatış öyküsü ( $p < 0,001$ ), operasyon ( $p = 0,001$ ) ve transfüzyon durumu ( $p = 0,003$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9. Sepsis ve Kontrol grubunun epidemiyolojik ve diğer bazı özelliklerinin karşılaştırılması**

		Sepsis n (%)	Kontrol n (%)	P
<b>Yaş</b>	<b>Ort ±SS</b>	74,11±14,26	31,05±7,31	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	52 (59,8)	11 (50)	0,407
	<b>Kadın</b>	35 (40,2)	11 (50)	
<b>Ek hastalık</b>	<b>Var</b>	84 (96,6)	2 (9,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AB kullanım öyküsü</b>	<b>Var</b>	60 (70,6)	2 (10,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hastane yatış öyküsü</b>	<b>Var</b>	56 (65,9)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Operasyon</b>	<b>Var</b>	48 (56,5)	3 (15,0)	<b>0,001</b>
<b>Transfüzyon</b>	<b>Var</b>	25 (29,4)	0 (0,0)	<b>0,003</b>
<b>EE içeren ilaç kullanımı</b>	<b>Var</b>	7 (8,2)	2 (10,0)	0,680

Veriler n (%) şeklinde özetlenmiştir. EE: Eser element, AB: Antibiyotik

Sepsis grubunda dahili, cerrahi, beyin cerrahi yoğun bakım ve diğer ünitelerden sırasıyla 66 (%76,7), 10 (%11,6), 3 (%3,5) ve 7 (%8,1) hasta çalışmaya dahil edildi. Sepsis grubu olarak alınan hastaların %24,1'i (n:21) sepsis tanısı, %75,9'u ise (n:66) septik şok tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yatış süresi 11 gün idi.

Sepsis grubunda, gelişen enfeksiyonların nerede geliştiğine bakıldığında; %32,9 (n:28) oranında toplum, %67,1 (n:57) oranında ise hastane kaynaklı olduğu saptandı.

Sepsis grubundaki hastaların ortalama GKS (Glasgow Koma Skoru) değeri 9 (3-15), ortalama APACHE-2 (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

skoru 27 (13-49) ve ortanca SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) skoru 10 (1-18) idi. Veriler Tablo 10’da özetlenmiştir.

**Tablo 10. Sepsis grubunun genel özellikleri**

		Hasta n=87 (%)
<b>Yatış günü</b>	Ortanca (min-max)	11 (1-135)
<b>Bölüm</b>	Dahili YB	66 (76,7)
	Cerrahi YB	10 (11,6)
	Beyin cerrahi YB	3 (3,5)
	Diğer	7 (8,1)
<b>MV</b>	Var	69 (80,2)
<b>Entübasyon</b>	Var	50 (58,1)
<b>İnotrop ihtiyacı</b>	Var	66 (75,9)
<b>Enteral beslenme durumu</b>	Var	55 (64,0)
<b>TPN ile beslenme</b>	Var	13 (15,3)
<b>Enfeksiyonun geliştiği yer</b>	Toplum	28 (32,9)
	Hastane	57 (67,1)
<b>Antibiyoterapi durumu</b>	Monoterapi	26 (29,9)
	Kombineterapi	61 (70,1)
<b>Sepsis derecesi</b>	Sepsis	21 (24,1)
	Septik şok	66 (75,9)
<b>Hastalığın Sonu</b>	Şifa	2 (2,2)
	Kliniğe nakil	29 (33,3)
	Ölüm	55 (63,2)
	Başka hastaneye sevk	1 (1,1)
<b>GKS</b>	Ortanca (min-max)	9 (3-15)

<b>APACHE2</b>	Ortanca (min-max)	27 (13-49)
<b>SOFA</b>	Ortanca (min-max)	10 (1-18)

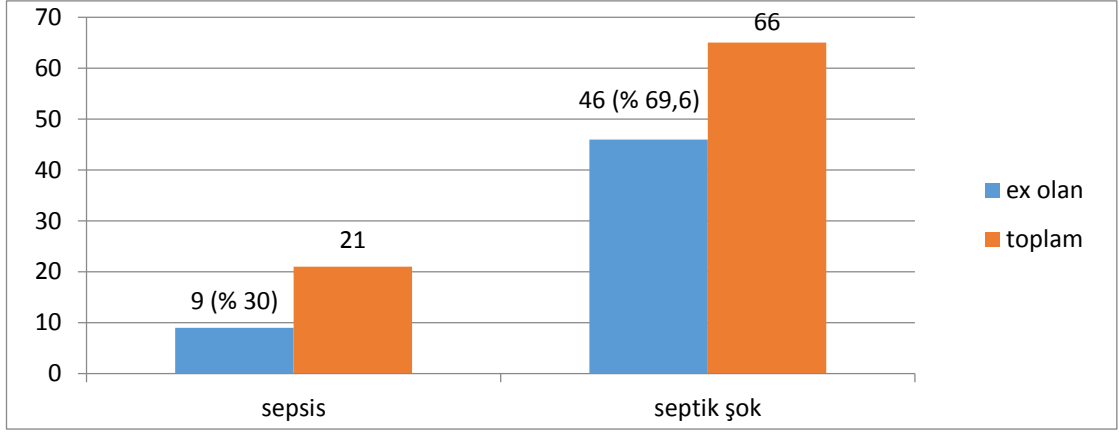
MV: Mekanik ventilasyon, TPN: Total parenteral nutrisyon, GKS: Glaskow koma skoru

Kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı gönüllülerde beklendiği gibi komorbid faktörler daha düşük orandaydı. Sepsisli hastalardaki komorbid hastalıkların oranı Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11: Sepsisli hastaların komorbid faktörleri**

<b>Ek hastalık</b>	<b>n (%)</b>
<b>Diyabetes Mellitus</b>	18 (20,6)
<b>Kronik Böbrek Yetmezliği</b>	17 (19,5)
<b>KOAH</b>	16 (18,3)
<b>Geçirilmiş SVO</b>	17 (19,5)
<b>Hipertansiyon</b>	57 (65,5)
<b>Konjestif Kalp Yetmezliği</b>	28 (32,1)
<b>Koroner Arter Hastalığı</b>	15 (17,2)
<b>Malignite</b>	6 (6,8)

Sepsis ve septik şok grubundaki mortalite oranları beklenildiği şekilde, septik şok olan grupta (%69,6) daha yüksek olarak bulundu (Grafik 2).



**Grafik 2: Sepsis ve septik şok gruplarında mortalite oranları**

Sepsis grubunda enfeksiyon odağı en sık %70,1 ile pnömoni iken, ikinci sıklıkta % 13,4 ile üriner sistem enfeksiyonu oldu.

**Tablo 12. Enfeksiyon Odakları**

		Hasta n (%)
Enfeksiyon odağı	SS	58 (66,7)
	SS+GÜS	8 (9,2)
	SS+GİS	2 (2,3)
	GÜS	5 (5,7)
	DYD	2 (2,3)
	SSS	1 (1,1)
	GİS	9 (10,3)
	Odak tespit edilemeyen	2 (2,3)

Veriler n (%) şeklinde verilmiştir. SS: Solunum sistemi, GÜS: Genitoüriner sistem, GİS: Gastrointestinal sistem, DYD: Deri-yumuşak doku, SSS: Santral sinir sistemi

Toplam 87 hastanın 56'sının (%64,3) alınan kültürlerinde anlamlı üreme oldu. Kültürlerde en sık üremenin gerçekleştiği klinik örnek DTA/BAL (%69,6) ve ikinci sıklıkta idrar (% 14,28) idi. En sık üreyen etken mikroorganizma *E.coli* iken, ikinci sıklıkta *Candida* spp. oldu.

**Tablo 13. Üremenin Gerçekleştiği Klinik Örnekler**

	Sayı ve Yüzdesi n (%)
Kan	3 (3,4)
Balgam	2 (2,3)
Kan + Balgam	1 (1,1)
Kan + İdrar	1 (1,1)
DTA/BAL	33 (37,9)
DTA/BAL+ İdrar	3 (3,4)
Apse, yara, derin doku,cerrahi alan	1 (1,1)
Kan + DTA/BAL	2 (2,3)
İdrar	4 (4,6)
DTA/BAL+ Diğer	1 (1,1)
Apse,yara..+ Diğer	1 (1,1)
Diğer	4 (4,6)
Üreme olmayan	31 (35,6)

DTA: Derin trakeal aspirat, BAL: Bronkoalveolar lavaj

**Tablo 14. Üreyen Etken Mikroorganizmalar [hasta=n (%)]**

	Hasta=n (%)
<i>E.coli</i>	13 (14,9)
<i>Klebsiella spp</i>	7 (8,0)
<i>A. baumannii</i>	7 (8,0)
<i>Pseudomonas spp</i>	6 (6,9)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (2,3)
<i>Candida spp.</i>	9 (10,3)
<i>S. pneumoniae</i>	2 (2,3)
Diğer	10 (11,4)
Üreme olmayan	31 (35,6)

**Tablo 15. Sepsis grubundaki hastaların laboratuvar değerleri**

	Ortanca (min-max)
<b>WBC</b>	13300 (13,3 - 63500)
<b>PMNL</b>	88,5 (25 - 99)
<b>HGB</b>	10,4 (5,6 - 16,6)
<b>HCT</b>	32,8 (18,5 - 51,8)
<b>PLT</b>	185000 (15000 - 586000)
<b>CRP</b>	14,7 (0,6 - 55,0)
<b>T.PROTEİN</b>	5,9 (3,2 - 10,7)
<b>ALBÜMİN</b>	2,8 (1,4 - 4,0)
<b>GLUKOZ</b>	160 (59 - 827)
<b>BUN</b>	55,8 (7,0 - 205,0)
<b>KREATİNİN</b>	1,9 (0,3 - 9,2)
<b>T.BİL</b>	0,7 (0,1 - 10,9)
<b>D.BİL</b>	0,3 (0,0 - 7,1)
<b>AST</b>	40 (6 - 2482)
<b>ALT</b>	25 (4 - 2562)
<b>ALP</b>	90 (7 - 946)
<b>GGT</b>	39 (3 - 849)
<b>Na</b>	139 (118 - 172)
<b>K</b>	4,5 (2,7 - 7,4)

Cl	101 (11 - 140)
Ca	8,1 (5,3 - 10,8)
PT	17,6 (11,7 - 100,0)
INR	1,3 (0,9 - 10,0)
LAKTAT	2,8 (0,9 - 14,9)

Eser elementler açısından değerlendirildiğinde ise sepsis ve kontrol grubu arasında beş eser elementte (Cr, Fe, Ni, Cu, Cd) anlamlı farklılık saptandı. Cr ( $p<0,001$ ), Fe ( $p=0,004$ ), Ni ( $p=0,001$ ), Cu ( $p<0,001$ ) ve Cd ( $p<0,001$ ) elementleri sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer eser elementlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 16. Sepsis ve Kontrol grubunun ortanca eser element değerleri [ortanca(min-max)] (Serum eser element düzeyleri  $\mu\text{g/L}$  olarak ölçülmüştür.)**

Eser element	Sepsis (n=87)	Kontrol (n=22)	p
Al	6,98 (2,19 - 334,70)	8,61 (1,41 - 19,03)	0,572
V	5,23 (0,68 - 9,94)	5,22 (0,08 - 7,86)	0,298
Cr	7,94 (1,44 - 38,77)	0,31 (0,20 - 0,65)	<b>&lt;0,001</b>
Fe	2591 (133 - 26140)	1318 (892 - 2980)	<b>0,004</b>
Co	2,48 (0,00 - 23,24)	2,99 (0,06 - 3,81)	0,846
Ni	5,43 (0,24 - 80,87)	2,74 (0,66 - 15,24)	<b>0,001</b>
Cu	927 (1 - 4232)	434 (324 - 731)	<b>&lt;0,001</b>
Zn	915 (36 - 81820)	1248 (645 - 2347)	0,113
Se	37,96 (3,62 - 158,90)	28,03 (23,13 - 55,99)	0,106
Cd	0,30 (0,00 - 8,36)	0,08 (0,01 - 0,58)	<b>&lt;0,001</b>



Tablo 17. Eser elementlerin birbiriyle korelasyonu

		Al	V	Cr	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Se	Cd
Al	r		0,055	<b>-0,455</b>	<b>-0,354</b>	0,157	0,070	<b>-0,392</b>	<b>0,317</b>	<b>-0,372</b>	0,087
	p		0,613	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,148	0,519	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,424
V	r			0,112	-0,046	<b>0,321</b>	<b>0,449</b>	<b>0,236</b>	<b>0,429</b>	<b>0,215</b>	0,074
	p			0,304	0,676	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,029</b>	<b>0,000</b>	<b>0,047</b>	0,499
Cr	r				<b>0,734</b>	0,081	0,191	<b>0,867</b>	0,017	<b>0,797</b>	-0,076
	p				<b>0,000</b>	0,457	0,078	<b>0,000</b>	0,879	<b>0,000</b>	0,488
Fe	r					0,085	0,053	<b>0,687</b>	0,094	<b>0,686</b>	-0,097
	p					0,437	0,629	<b>0,000</b>	0,391	<b>0,000</b>	0,375
Co	r						-0,098	<b>0,332</b>	<b>0,729</b>	<b>0,245</b>	-0,111
	p						0,369	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,023</b>	0,310
Ni	r							0,160	<b>0,266</b>	<b>0,242</b>	0,137
	p							0,142	<b>0,013</b>	<b>0,025</b>	0,209
Cu	r								<b>0,253</b>	<b>0,824</b>	-0,144
	p								<b>0,019</b>	<b>0,000</b>	0,186
Zn	r									<b>0,252</b>	0,027
	p									<b>0,019</b>	0,806
Se	r										-0,039
	p										0,723
Cd	r										
	p										

Sepsis grubunda eser elementlerin birbiriyle korelasyonu;

Al ile Cr arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=-0,455$ ;  $p<0,001$ ).

Al ile Fe arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=-0,354$ ;  $p=0,001$ ).

Al ile Cu arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=-0,392$ ;  $p<0,001$ ).

Al ile Zn arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,317$ ;  $p=0,003$ ).

Al ile Se arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=-0,372$ ;  $p<0,001$ ).

V ile Co arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,321$ ;  $p=0,003$ ).

V ile Ni arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,449$ ;  $p<0,001$ ).

V ile Cu arasında pozitif yönlü çok zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,236$ ;  $p=0,029$ ).

V ile Zn arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,429$ ;  $p<0,001$ ).

V ile Se arasında pozitif yönlü çok zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,215$ ;  $p=0,047$ ).

Cr ile Fe arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,734$ ;  $p<0,001$ ).

Cr ile Cu arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,867$ ;  $p<0,001$ ).

Cr ile Se arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,797$ ;  $p<0,001$ ).

Fe ile Cu arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,687$ ;  $p<0,001$ ).

Fe ile Se arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,686$ ;  $p<0,001$ ).

Co ile Cu arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,332$ ;  $p=0,002$ ).

Co ile Zn arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,729$ ;  $p<0,001$ ).

Co ile Se arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,245$ ;  $p=0,023$ ).

Ni ile Zn arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,266$ ;  $p=0,013$ ).

Ni ile Se arasında pozitif yönlü çok zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,242$ ;  $p=0,025$ ).

Cu ile Zn arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,253$ ;  $p=0,019$ ).

Cu ile Se arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,824$ ;  $p<0,001$ ).

Zn ile Se arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon vardır ( $r=0,252$ ;  $p=0,019$ ).

## 5. TARTIŞMA

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilen ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (2). Günümüzde toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immünoşüpressif ilaçların yaygın kullanılması, teşhis veya tedavi amacı ile invaziv girişimlerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını artırmaktadır. ABD’de 1998 ile 2009 yılları arasında toplum kaynaklı retrospektif bir analizde acil servise başvuran hastaların sepsis ve septik şok insidansı 100.000 nüfus için 13’den 87’ye yükseldiği raporlanmıştır (13). Ülkemizde toplum kaynaklı sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında bildirilmektedir (17, 18).

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen mortalite hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir (29, 42). Bu durum genellikle gecikmiş tanı ve tedaviye bağlı olmaktadır. Enfeksiyonun klinik bulguları ve rutin laboratuvar testleri özgül değildir ve bazen yanlış yönlendirebilir. Bu sendromun en erken safhada kontrol altına alınması, erken ve agresif tedavinin uygulanması sağ kalım açısından hayati önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda takip ettiğimiz sepsis ve septik şoklu hastalardaki mortalite oranı literatürle uyumlu olarak %63,2 oranında saptandı.

Sepsis hastalarında yaş üzerine yapılan çalışmalarda, Ukkonen ve ark. 65 yaş üstü hasta grubunda yaptıkları çalışmada, hastaların yaş ortalamasını 76,4 yıl olarak belirtmiştir (108). Chen ve Li tarafından tüm yaş grubunda yaptıkları çalışmada yaş ortalamasının septik şok/ağır sepsislilerde 72 yıl, sepsislilerde ise 71 yıl olarak belirtilmiştir (109). Ülkemizde Yıldız tarafından yapılan çalışmada ise sepsisli hastaların yaş ortalamasının 64 olduğunu belirtilmiştir (110). Bizim çalışmamızda sepsis grubunun yaş ortalaması  $74,11 \pm 14,26$  olarak saptandı ve bu sonucun literatürdeki yaş ortalamalarına yakın olduğu görüldü.

Sepsis ile cinsiyet arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcut olup, Nguyen ve ark. (111) çalışmasında sepsisli hastaların % 51’inin erkek, Kim ve ark

(112) % 55,5'inin erkek, Madsen ve ark. (113) % 54,6'sının erkek, Singer ve ark (114) % 54'ünün erkek, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Takır ve ark. (115) sepsisli hastaların % 68'inin erkek, Yıldız (110) ise hastaların % 60,5'inin erkek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların % 59,8'i erkekti.

Çalışmamızda sepsis ve septik şoklu hastalarda, komorbid hastalıkların ve son bir ay içerisindeki antibiyotik kullanım oranının sırasıyla %96,6 ve %70,6 olarak oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada komorbid hastalıkların sepsis gelişiminde ve mortalite üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle diabetes mellitus (DM), kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, splenektomili ve/veya immünsüprese olan hastalarda sepsis gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir (116). Yıldız çalışmasında sepsisli hastaların %95'inde komorbid hastalık olduğunu ve en sık HT ve KKY/KAH olduğunu bildirmiştir (110). Chen ve Li de benzer şekilde sepsiste en sık gözlenen komorbid hastalığın HT ve DM olduğunu bildirmişlerdir (109). Hastalarımızda komorbid faktörlere bakıldığında mevcut çalışmalar ile uyumlu olarak en sık HT ve KKY olduğu saptanmıştır.

Yakın zamanda cerrahi bir girişim geçirmiş olmanın sepsis gelişimi açısından risk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin Sammon ve ark. çalışmalarında cerrahi uygulanmış kanser hastalarında sepsis sıklığının arttığını ifade etmiştir (117). Kirksey ve ark. da cerrahi geçiren hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden birinin sepsis olduğunu belirtmiştir (118). Cerrahi sonrası artan immobilizasyon, azalan immun sistem yanıtı, azalan öksürük gibi nedenlere bağlı olarak enfeksiyon sıklığı artar. Çalışmamızdaki sepsis hastalarının yaklaşık yarısından fazlasında (%56,5) geçirilmiş bir cerrahi operasyon varlığı mevcut idi.

Çalışmamızda, sepsis grubundaki hastalarda en sık enfeksiyon odağı solunum sistemi bulundu. Sepsis olan hastaların 58'inde (%66,7) solunum sistemi ve beşinde (%5,7) genitoüriner sistem kanıtlanmış enfeksiyon odağı olarak saptandı. Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda, klasik bilgi olarak sepsiste enfeksiyon kaynağı olarak 1. sırada yer alan üriner sistem enfeksiyonları yerini akciğer enfeksiyonlarına bırakmıştır (109, 110, 111). Toplu yaşanan yerlerde damlacık yolu ile bulaş, akciğer enfeksiyonlarının artmasının nedenlerinden biridir. Akciğer enfeksiyonlarının yaygın olmasının diğer bir nedeni de 30-40 yıl önce artan sanayileşmenin getirdiği mesleki

maruziyetin öncelikle akciğeri etkilemesi olduğu kanısındayız. Aynı dönemde artan sigara kullanımının da akciğerin mukosilier aktivitesini bozarak enfeksiyona yatkın hale getirdiği görüşünü oluşturmaktadır. Düzce ilindeki hava kirliliği ve sanayileşme de solunum yolu hastalıkları ve enfeksiyonlarına sekonder sepsislerin görülmesindeki artışta risk faktörü olduğu düşünülmüştür.

Sepsis hastalarında enfeksiyon etkenlerine bakacak olursak; günümüzde Gram (-) bakteriler olan *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* (%50-60) en sık etkenlerdir. Bunu takiben Gram (+) bakteriler olan *S.aureus*, *S.pneumonia*, *S.epidermis* (% 35-40) gelmektedir. Çalışmamızda kültürlerin %69'unda üreme saptandı. İzole edilen en sık mikroorganizmalar *E.coli* (%14,9), *Klebsiella spp.*(%8), *Acinetobacter spp.*(%8), *Pseudomonas spp.*(%6,9) ve diğer Gram negatif bakteriler (%4,6) olduğu gösterilmiştir. *Candida spp.* izole edilme oranı %10,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki kültür pozitiflik oranı literatürden yüksek olup, kültür alan personelin bu konuda eğitilmiş olması sebebiyle olabileceği kanısındayız. Çalışma grubumuzda kandida gibi fungal etkenlerin daha sık enfeksiyon oluşturmasını, hastalardaki kanser sıklığının yüksek olması ve öncesinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

2016 yılında yayınlanan sepsis kılavuzunda laktat seviyesinin klinik ağırlığını belirlemede yetersiz olduğu, ancak septik şok kliniğinde bir marker olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır (11). Laktik asidozun sepsis hastalarında yükseldiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (119, 120, 121). Bununla birlikte, sepsis olan hastalarda kan laktat düzeyi, prognoz açısından önemli bir marker kabul edilmektedir. Nguyen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada laktat klerensinin mortalite ile ilişkisine bakmışlar ve laktat klirensi ile mortalite arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (122). Shapiro NI ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan 1278 hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmalarında hastaların laktat düzeyi arttıkça mortaliteninde arttığını tespit etmişlerdir. Ancak diğer klinik takip parametreleri ile arasında kıyaslama yapılmamıştır (123). Mikkelsen ME ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan acil serviste takip edilen 830 ciddi sepsisli hastanın dahil edildiği çalışmalarında laktat düzeyi yüksekliği mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (124). Harmankaya çalışmasında, sepsisli hastaların ortalama kan laktat düzeyi  $1,81 \pm 0,85$  mmol/L iken, ciddi sepsis

septik şoklu hastaların ortalama kan laktat düzeyi  $3,08 \pm 2,0$  mmol/L saptamış ve bu fark anlamlı bulunmuş ve sepsisin ciddiyetinin artması ile laktat düzeyinin yükseldiği gözlemiştir (125). Çalışmamızda hastaların ortanca laktat düzeyi 2,8 (0,9-14,9) olarak tespit edildi.

Ciddi sepsis ve MODS'ta başta akciğer ve böbrek olmak üzere, organ sisteminde fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir (126, 127). Sepsisli hasta grubunda, trombositopeni ve DIK gelişimi yaygındır (128). Çalışmamızda, organ sistem etkilenmesinde en sık kreatinin düzeyinde yükselme ve hipotansiyon saptandı. En sık görülen organ sistem fonksiyon bozukluğu olarak akut böbrek yetmezliğinin ve hipotansiyon gelişim sebebinin azalan sıvı alımı olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz SOFA skoru, 1994 yılında geliştirilmiş YBÜ hastalarında organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile hesaplanan, hastanın tıbbi durumunun ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skora sistemidir. SCCM / ESICM 2016 önerilerinde yaşamı tehdit eden organ bozukluğu için SOFA skorunda 2 puan artışın hastane mortalitesinde %10 artış gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, yine 2 ve üzeri puan alan hasta yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen vasopressör desteği alması ve artmış laktat düzeyi ( $> 2$  mmol/dL) de eklenirse beklenen mortalite düzeyi %40'dır. Fakat yapılan bir çalışmada, bu ve benzeri skorlamaların mortalitenin öngörülmesi için sınırlı bir yarar sağlayabileceğini, bu skorların prognoz tahmininde değil ilk tanı anında sepsis kararını vermede kullanımlarının daha uygun olabileceğini düşündürmüştür (129). Çalışmamızda sepsis ve septik şok hastaları olması nedeniyle beklenildiği gibi ortanca SOFA skoru 10 (1-18) olarak yüksek değerlerde bulunmuştur.

Sepsis ile kontrol grubu arasında on eser elementin karşılaştırıldığı çalışmamızda, beş eser element düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. Cr ( $p < 0,001$ ), Fe ( $p = 0,004$ ), Ni ( $p = 0,001$ ), Cu ( $p < 0,001$ ) ve Cd ( $p < 0,001$ ) elementleri sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer eser elementlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda bakılan eser elementler aşağıdaki paragraflarda sırasıyla değerlendirildi.

Se eksikliğinin, yoğun bakım hastalarında sık görülebileceği ve Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda kritik hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili

olabileceği bildirilmiştir (130). 2014 yılında Ji Young Jang ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada, sepsis, travma ve operasyon sonrası gruplarda bakılan serum Se seviyelerinin, en düşük olduğu grup olarak sepsisli hastalar olduğunu bulmuşlardır (131). Ülkemizde Ayoğlu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada, sepsisli hastalarda Se düzeylerini, normal ölçüm düzeylerinden daha düşük değerlerde saptamışlardır (132). Çalışmamızda hem sepsis hem de kontrol grubu hastalarında bakılan serum Se düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,106$ ).

Çinko hem mikroorganizmalar hem de konakçılar için bilinen önemli bir eser elementtir. Çinko düşüklüğü sepsis hastalarında iyi tanımlanmıştır (133). Yapılan bir çalışmada Zn eksikliği oluşturulan fare polimikrobiyal sepsis modelinde mortalite oranının arttığı gözlemlenmiştir (134). Linko ve arkadaşlarının bir çalışmasında, operasyon geçiren hastalardaki çinko düzeyleri, geçirmeyen hastalardaki düzeyden belirgin olarak daha düşük olarak bulunmuştur (135). Yine benzer şekilde 2017 yılındaki bir çalışmada cerrahi operasyon sonrası organ yetmezlikli sepsis hastalarındaki Zn düzeyi, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeyde saptanmıştır (136). Prostat kanseri gibi maligniteye sahip hastalarda yapılan çalışmalarda serum Zn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür (137). Çalışmamızda sepsis hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen ( $p=0,113$ ) sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum çinko düzeyi daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bakır, kollajen sentezi, antioksidan aktivite, demir taşınması için önemlidir ve anemi, lökopeni ve pansitopeni oksidatif metaloenzimler için bir kofaktör görevi görebilir (138). Bakır eksikliğine bağlı anemi ve enfeksiyöz komplikasyonları ise Saitoh ve arkadaşları tarafından bir vakada belirlenmiştir (139). Bakırın nötrofil fonksiyonunu etkileyerek enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabileceğine dair bilgiler ise Hirase ve arkadaşları tarafından sunulmuştur (140). Ancak literatürdeki bu çalışmalara rağmen tam aksine sonuç alınan çalışmalar da mevcuttur. Salonen ve arkadaşları yüksek düzey bakır seviyesinin damar duvarlarında lipid peroksidasyonu yapması sonrası miyokard infarktüsü riskini artırması gibi negatif etkileri olduğunu bildirmişlerdir (141). Tanrıku ve arkadaşları KOAH olan hastalarında serum Cu seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir (142). Dizdar ve arkadaşlarının

çalışmasında yumuşak doku enfeksiyonlarında Cu düzeyini belirgin yüksek olarak saptamışlardır (143). Çalışmamızda Cu düzeyi; sepsis grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu görülmektedir.

Literatürde serum Cr düzeyleri ile sepsis arasında yapılmış bir invivo çalışma yoktur. Ancak fazlalığının ve inhalasyonunun pnömoniye yol açtığı bilinmektedir (144). İnsülin direnci olan diyabet hastalarında, oral Cr verilmesinin kan şekeri regülasyonu üzerinde yararlı etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (145). Dizdar ve arkadaşlarının Erciyes Üniversitesinde 2016 yılında eser elementler ile enfeksiyon arasındaki ilişkisini araştırdığı çalışmalarında, Se ve Zn düzeyleri düşük olarak bulunurken Cr düzeyinde düşüklük saptanmamıştır (143). Çalışmamızda ise sepsis grubunda, serum Cr düzeylerini anlamlı olarak yüksek düzeyde saptadık ( $p<0,001$ ). Daha geniş çalışmalar ile infektif tablolar ve Cr arasındaki ilişkinin araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

İnsan için nikelin eser element olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Bir çalışmaya göre mikroorganizmalar ile simbiyotik yaşamımız için gerekli olan bakterilerin kendi yaşamlarını devam ettirmelerinde nikelin rolü bulunmaktadır. Yine nikel elementinin enzimlerde yer alarak *H.pylori* gibi bazı mikropları daha virülan hale getirebildiğinden bahsedilmiştir (146). Mesane kanseri olan hastaların incelendiği bir tez çalışmasında sağlıklı kontrol grubuna göre kanserli hastalarda Ni düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (147). Literatürde sepsis ile nikel düzeyleri arasında yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizim çalışmamızda ise sepsis grubunda Ni düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Demir eksikliği, tüm dünyada en yaygın beslenme eksikliğidir. Demirin, patojenik mikroorganizmaların hayatta kalması ve virulansı için kritik bir faktör olduğu iyi bilinmektedir. Fe gereksinimi enfeksiyon sırasında artmakta ve artan oksidatif stres de demir eksikliği patogenezinde rol oynamaktadır. Hem patojen mikroorganizma hem de konak savunması için Fe'e ihtiyaç vardır. Enfeksiyon esnasında konak, dolaşımdaki demir seviyelerini ve diyetten emilimini kısıtlar. Ve bu da demir bağımlı mikrobik istilacıların büyümesini azaltır. Hatta Ratledge ve



arkadaşlarının hipotezine göre sepsis tedavisinde demir şelatör uygulanması yeni bir tedavi yaklaşımı olarak görülebilir denmektedir (148). Bununla birlikte demirin çinkoya zıt bir şekilde etki ederek onun pnömonili çocuklardaki immün fonksiyonlar üzerindeki etkisini azalttığı ve morbidite üzerindeki yararlı etkisini azaltabileceği Bhandari ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (149). Çalışmamızda serum demir düzeyleri sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ).

Organizma için günlük besin ihtiyacımızın çok küçük bir miktarını teşkil eden kobalt, kırmızı kan hücreleri üretiminin ve sinir düzenlenmesinde kullanılan B12 vitaminin bileşenidir. Bakılabildiği kadarıyla sepsis ve Co düzeyi arasında bilinen yapılmış bir çalışma yoktur. Mesane kanseri ve sağlıklı kontrol grubunda yapılmış bir tez çalışmasında, kanserli hastaların serum Co düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır (147). Yapılan başka bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda Co düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (150). Çalışmamızda sepsis hastaları ile kontrol hastaları arasında serum Co düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,846$ ).

Vücudumuz için muhtemel faydalı kategorisinde eser elementlerden olan vanadyum ile ilgili sepsis hastalarında serum düzeyini ölçen bir çalışma bulunamamıştır. Vanadyumun depresyon üzerine yararlı etkileri olduğunu bildiren yayınlar gösterilmiş olup, infeksiyon ile arasındaki ilişki olup olmadığını gösteren daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (151). Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında vanadyum serum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ( $p=0,298$ ).

Kadmiyum, vücudumuz için toksik kabul edilen elementlerden birisidir. Çinko, kadmiyumun metabolik bir antagonistidir. Vücutta herhangi bir kadmiyum fazlalığında çinko devreye girerek ağır metal birikimini engeller (152). Serum kadmiyum düzeyi daha çok maligniteli hastalarda çalışılmış ve etkisi incelenmiştir. Sepsis hastalarında bilinen bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda sepsis hastalarında serum kadmiyum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kadmiyumun sepsisli hastalardaki bu durumunu net ortaya koymak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Alüminyum da vücut için toksik eser elementlerden birisidir. Protein yapılarında geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere neden olması sonucu aksonal transport duraklar ve hücre ölümü meydana gelir. Alüminyumun sudaki miktarı 100 mg/l den fazla olan alanlarda Alzheimer Hastalığı gelişiminin kolaylaştığı gösterilmiştir (104). Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında serum Al düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,572$ ).

Çalışmamızda çıkan bazı sonuçlar literatür ile uyumlu iken, bazı sonuçlarda literatürde benzer çalışmalara rastlanmamış olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır. Kontrol grubu sayısının az olması ve yaş ortalamasının düşük olması çalışma eksiklikleri arasında görülmüştür. Ayrıca sepsis hastalarında alınan serum örneklerinin hepsi için aç veya tok olması gibi standardizasyon sağlanamaması, ilk örnek alış sonrası takip serum element düzeylerinin bakılmaması da çalışmanın eksik noktalarıdır.

## 6. SONUÇLAR

Yüksek mortalite oranlarına sahip sepsis ve septik şok hastalarında oksidatif strese duyarlılık artmış olup, bu hastalarda mikronutrisyon (eser element, vitamin vb) gereksiniminde artış olduğu ve eser elementlerin özellikle antioksidan özellikleri nedeniyle immün cevabın düzeltilmesinde ve yara iyileşmesinde rolü olabileceği önceden beri düşünülmektedir.

Sepsis ile kontrol grubu arasında on eser elementin karşılaştırıldığı çalışmamızda, beş eser element düzeylerinde (Cr, Fe, Ni, Cu, Cd) anlamlı farklılık saptandı ve bu eser elementler sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Al, Co, Zn elementleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Se ve V ise sepsis grubunda daha yüksek bulunmuştur; fakat bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadığımız bu ve başka serum eser elementlerinin sepsis ve diğer enfeksiyon hastalıklarındaki ilişkisini ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2077.
- 2) Yalçın AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *J Chemother.* 1997;9:411-414.
- 3) Vincent JL, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine.* 1996.22(7):p.707-710.
- 4) Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27:3-9.
- 5) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
- 6) Sakr Y, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva anesthesiologica.* 2013.79(9):p.993-1002.
- 7) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine.* 2013;41(2):580-637.
- 8) Doğanay M. Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi.* 1998;2:179-81.
- 9) Doğanay M, Alp Meşe E, Willke Topçu A, Söyletir G. Ed: Doğanay M, Willke Topçu A, Söyletir G. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı.* 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;877-97.
- 10) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8.
- 11) 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;23;315(8):801-10.

12) Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin. 2000;16: 179-92.

13) Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. Critical care medicine. 2013;41(6):1450-7.

14) Rezende E, Silva Junior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. Clinics. 2008;63: 457-464.

15) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Critical care medicine. 2006;34(2):344-53.

16) Harrison DA, Welch CA, and Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. Critical care medicine. 2006; 10(2): p. R42.

17) Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1999;3:165-70.

18) Çetin ÇB, Turgut H, Kaleli İ, Yalçın AN, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2002;6:98-101.

19) Kurt C. Sepsis ile İlişkili Tanımlar, Epidemiyoloji, İnsidans ve Klinik. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2006;51(Güncel Bilgiler Işığında Sepsis):17-26.

20) Annane D, et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. American J Respiratory Critical Care Medicine. 2003;168(2): p. 165-72.

- 21) Franson TR, Hierholzer WJ, LaBreuque DR. Frequency and Characteristic of Hyperbilirubinemia Associated with Bacteriemia. *Rev Infect Dis.* 1985;7(1):1-9.
- 22) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine.* 2003;348(16):1546-54.
- 23) Güler H, Akalın H, Heper Y, Yılmaz E, Sınırtaş M, Öztürk Ç, Mıstık R, Helvacı S, Töre O. Toplum Kökenli Sepsis: 125 Olgunun Retrospektif Değerlendirmesi. *Flora dergisi.* 2010;15(1):11-5.
- 24) Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369: p. 840-51.
- 25) Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Current opinion in infectious diseases.* 2007;20(4):345-52.
- 26) Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature.* 2001;410(6832):1103-7.
- 27) Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Federation proceedings.* 1987;46(1):97-104.
- 28) Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. *Journal of clinical immunology.* 1991;11(6):326-35.
- 29) Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of internal medicine.* 1996;125(8):680-7.
- 30) Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Critical care clinics.* 1989;5(2):199-220.
- 31) Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115:457-469.

- 32) Akalın H, Dündar İH(çeviri editörü). Sepsis Sendromu. Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi kitabı. 1. Baskı. pp. 231-9. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2004.
- 33) Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103(2):565-75.
- 34) Furebring M, Hakansson LD, Venge P, Nilsson B, Sjölin J. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2002;6(4):363-70.
- 35) Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 2005. Newyork: Churchill Livingstone . 2005;906-926.
- 36) Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):1781-5.
- 37) 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(3):174-80.
- 38) Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM. Systemic and regional hemodynamic changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis. *Circulatory shock*. 1987;22(1):73-81.
- 39) De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):98-104.
- 40) Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*. 1987;91(6):883-8.
- 41) Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(2):444-51.

- 42) Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(1):35-53.
- 43) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416.
- 44) Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:1404–1407.
- 45) Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, et al. Protein S-100B: A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:319–323.
- 46) Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, HighOutput Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company. 2005;539-568.
- 47) Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:417-20.
- 48) Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby. 2004;613-627.
- 49) Yıldız O, Doğanay M, Aygen B, Guven M, Keleştimur F, Tutuş A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care*. 2002;6:251-258.
- 50) Klouche M, Schroder U. Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC*. 2008;46(7):888-908.



- 51) Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer research*. 1989;49(23):6845-51.
- 52) Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of clinical biochemistry*. 2001;38(Pt 5):483-93.
- 53) Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*. 1999;27(1):34-5.
- 54) Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Critical care medicine*. 2002;30(9):2091-5.
- 55) Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(8):735-46; quiz 46-7.
- 56) Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine*. 2002;28(3):235-43.
- 57) Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Ann Intern Med*. 1989;110:9-16.
- 58) Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: evaluation to 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis*. 1992;15:866-873.
- 59) Aygen B, Kayabaş U, Guven M, Doğanay M, Sumerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal enfeksiyonları surveyansı: epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001;1:122-130.
- 60) Aygen EM, Aygen B, Sehmen E, Başbuğ M, Doğanay M. Genital kaynaklı sepsis: 40 olgunun değerlendirilmesi. *MN Klinik Bilimler*. 1996;2:134-137.
- 61) Knaus WA, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):p.818-829.

- 62) Zambon M, et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *Journal of critical care*. 2008; 23(4): p. 455-460.
- 63) Choi PT, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999;27(1): p. 200-10.
- 64) Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobial therapy for patients with sever sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32 (11Suppl): 495-512.
- 65) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–1596.
- 66) Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg*. 1996; 31:1142–1146.
- 67) Aitken LM, Williams G, Harvey M, Blot S, Kleinpell R, Labeau S, et al. Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Critical care medicine*. 2011;39(7):1800-18.
- 68) Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32:1928–1948.
- 69) Uluözlü ÖD. Bazı elementlerin zenginleştirilmesi, türlendirilmesi ve biyosopsiyonu. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Tokat 2010.
- 70) Schetz MRC. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 1998;53(Suppl 66):S129–32.
- 71) Whitney EN, Rolfes SR. *Understanding Nutrition*. West Publishing: New York, USA,1996.

- 72) Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*. 1997; (Suppl 3A), 26, 3A-5S-3A-12S.
- 73) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009; 28: 387–400.
- 74) Underwood EJ. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. Forth Ed. Academic Press, New York, 192.
- 75) Naga Raju GJ, Sarita P, Ravi Kumar M, Ramana Murty GA, Reddy BS, Lakshminarayana S, Vijayan V, Lakshmi PV, Gavarasana S, Reddy SB. Trace elemental correlation study in malignant and normal breast tissue by PIXE technique, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*. 2006; 247(2), 361- 367.
- 76) Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine–Türkçesi*. 22. baskı İstanbul, Güneş Kitabevi, 1003-1006.
- 77) Theophanides T, Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002;42, 57-64.
- 78) Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson essentials of pediatrics*, çev. Tuzcu S. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001: 545-56.
- 79) Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edition, (Eds) Nathan DG, Oski FA. Philadelphia, WB Saunders Co. 1993; 413-450.
- 80) Gutteridge J, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci*. 1990;15(4):129-35.
- 81) Hoffman HN, Phylly RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. 1988;94:508-12.
- 82) Laitinen R, Vuori E, Viikari J. Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents. Cardiovascular risk in young Finns. *Journal of the American College of Nutrition*. 1989;8: 400-6.

- 83) Ploysangam A, Falciglia GA, Brehm B. Effect of marginal Zinc Deficiency on Human Growth and Development. *Journal of Tropical. Pediatrics*. 1997;43: 192.
- 84) Belgemen T, Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 57,3. 2004.
- 85) Ülger H, Coşkun A. Çinko temel fonksiyonları ve metabolizması, *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;5, 2, 38-44.
- 86) Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators Collaborative Group. *The Journal of Pediatrics*. 1999;135: 689-697.
- 87) Prasad AS, Miale A, Farid Z, Schulert A, Sanstead HH. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism, and dwarfism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1963;61: 537-49.
- 88) Barceloux DG, Barceloux D. Vanadium, *Clin. Toxicol*. 1999;37, 265-278.
- 89) Nechay BR. Mechanisms of action of vanadium. *AnnuRev. Pharmacol. Toxicol*. 1984;24, 501-524.
- 90) Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, 4, 295-314. 2007
- 91) Yerlikaya H, Toker A. Obesity and trace elements. *Endokrinolojide Diyalog*. 2012; 9,2, 64-70.
- 92) Wiernsperger N, RapinTra J. Trace elements in glucometabolic disorders, *Diabetology & Metabolic Syndrom*. 2010; 2,70.
- 93) Watts DL. Trace elements and glucose disorders, *Newsletter*. 1999;11, 2.
- 94) Kılıç D. Metabolik sendrom ve metabolik kontrol durumuna göre tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kanda krom düzeylerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.

95) Gebre-Medhin M, Ewald U, Platin L. Elevated serum selenium in diabetic children. *Acta Pediatr Scand.* 1984;73: 109-114.

96) Lakin HW. Selenium accumulation in soils and its absorption by plants and animals. *Geol. Soc. Am. Bull.* 1972; 83:181.

97) Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 829-34.

98) Guy RH, Hostynek JJ, Hinz RS, Lorence CR. *Metals and the Skin.* New York: Marcel Dekker. 1999;283-311.

99) Atmanoğlu N. *Kontakt Dermatit.* İstanbul: Hürriyet Ofset. 1988;283-295.

100) Grandjean P, Nielsen GD, Andersen O. Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach HI, Menne T (eds.) *Nickel and the skin: immunology and toxicology.* US: CRC Press. 1989; 10-20.

101) Laskey JW, Rehnberg GL, Laws SC, Hein JF. Reproductive effect of low acute doses of cadmium chloride in adult male rats. *Toxicol Appl. Pharmacology.* 1984;73: p.250-255.

102) Hew KW, Ericson W, Aond Welsh MJ. A single low cadmium dose causes failure of spermatogenesis in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 1993;121:15-21.

103) Massony P, Toman R, Walent M, Cupka P. Evaluation of selected parameters of a metabolic profile and levels of cadmium in organs of rabbits after an experimental administration. *Acta Physiologica Hungarica.* 1995; 83: 267-273.

104) McLachlan D, Bergeron C, Smith J, Boomer D, Rifat S. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology.* 1996;46(2):401-5.

- 105) Drago D, Bettella M, Bolognin S, et al. Potential pathogenic role of  $\beta$ -amyloid1-42-aluminum complex in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(4):731-46.
- 106) Forrer R, Gautschi K, Lutz H. Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICPMS. *Biol Trace Elem Res.* 2001;80(1):77-93.
- 107) Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2006;20:253-62.
- 108) Ukkonen M, Karlsson S, Laukkarinen J, Rantanen T, Paajanen H; Finnsepsis Study Group. Severe Sepsis in Elderly Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery - a Prospective Multicenter Follow-up Study of Finnish Intensive Care Units. *J Gastrointest Surg.* 2016;14.
- 109) Chen YX, Li CS. The Predictive Value of Adrenomedullin for Development of Severe Sepsis and Septic Shock in Emergency Department. *Biomed Res Int.* 2013;2013:960101.
- 110) Yıldız Ö. Sepsis Hastalarında Protokole Dayalı Yaklaşımın Başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi, Edirne 2010.
- 111) Nguyen SQ, Mwakalindile E, Booth JS, Hogan V, Morgan J, Prickett CT, Donnelly JP, Wang HE. Automated electronic medical record sepsis detection in the emergency department. *Peer J.* 2014;2:e343.
- 112) Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, Kim JH, Jeon YD, Kim SB, Jeong SJ, Ku NS, Han SH, Song YG, Choi JY, Kim YS, Kim JM. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0132109.

- 113) Madsen TE, Napoli AM. The DISPARITY-II study: delays to antibiotic administration in women with severe sepsis or septic shock. *Acad Emerg Med.* 2014; 21:1499-1502.
- 114) Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC Jr, Shapiro NI. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med.* 2014;21:853-857.
- 115) Takır HB, Karakurt Z, Saltürk C, Kargın F, Balcı M, Öztaş S, Devran Ö, Öz E, Yalçınsoy M, Moçin ÖY, Adıgüzel N, Güngör G. Yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda total parenteral beslenme ve nozokomiyal enfeksiyonun mortaliteye etkisi. *Sözlü Bildiriler. 10. Ulusal Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Kongresi, İstanbul, 2013.*
- 116) Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis and prognosis.  
<http://www.uptodate.com/contents/search?search=sepsis&autoComplete=true>
- 117) Sammon JD, Klett DE, Sood A, Olugbade K Jr, Schmid M, Kim SP, Menon M, Trinh QD. Sepsis After Major Cancer Surgery. *J Surg Res.* 2015;193(2):788-94.
- 118) Kirksey M, Chiu YL, Ma Y, Della Valle AG, Poultsides L, Gerner P, Memtsoudis SG. Trends in In-Hospital Major Morbidity and Mortality After Total Joint Arthroplasty: United States 1998-2008. *Anesth Analg.* 2012;115(2):321-7.
- 119) Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ, NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive Versus Conventional Glucose Control in Critically Ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
- 120) Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP. Prognostic Values of Tumor Necrosis Factor/Cachectin, Interleukin-1, Interferon-Alpha, and Interferon-Gamma in The Serum of Patients with Septic Shock. *Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. J Infect Dis.* 1990;161(5):982-7.

- 121) Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock. JAMA. 1991;266:548-54.
- 122) Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32:1637-1644.
- 123) Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients with Infection. Ann Emerg Med. 2005; 45:524–528.
- 124) Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, et al. Serum Lactate is Associated with Mortality in Severe Sepsis Independent of Organ Failure and Shock. Crit Care Med. 2009;37:1670–1677.
- 125) Harmankaya A. Sepsis ve Ciddi Sepsis–Septik Şokta Miyokardiyal Disfonksiyon ve İnflamatuar Biyomarker Düzeyinin Prognosta Etkisi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi, Konya 2012.
- 126) Tulunay M. Sepsis ve İlişkili Durumların Tanımlamaları. Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2003;1:5-14.
- 127) Artero A, Zaragoza R, Nogueira JM. Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com). Son erişim tarihi:15.02.2016.
- 128) Beal AL, Cerra FB. Multipl organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA. 1994;271: 226-233.
- 129) Eamon PR, Andrew AU, Michael B. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA. 2017;317(3):290-300.
- 130) Manzanares W, Biestro A, Galusso F, Torre MH, Mañay N, Pittini G, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? Intensive Care Med. 2009; 35: 882-9.



- 131) Ji Young Jang, MD , Hongjin Shim, MD , Seung Hwan Lee, MD , Jae Gil Lee, MD, PhD. Serum selenium and zinc levels in critically ill surgical patients. *Journal of Critical Care*. 2014;317.e5–317.e8.
- 132) Ayoglu H, Sezer U, Akin M, Okyay D, Ayoglu F, Can M, Kucukosman G, Piskin O, Aydin B, Cimencan M, Gur A, Turan I. Selenium, copper, zinc, iron levels and mortality in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome in Western Black Sea Region, Turkey. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(4):447-52.
- 133) Shanbhogue LKR, Paterson N. Effect of Sepsis and Surgery on Trace Minerals. *Jpen-Parenter Enter*. 1990;14(3):287±9.
- 134) Knoell DL, Julian MW, Bao SY, Besecker B, Macre JE, Leikauf GD, et al. Zinc deficiency increases organ damage and mortality in a murine model of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1380±8.
- 135) Linko R, Karlsson S, Pettila V, Varpula T, Okkonen M, Lund V, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:615–21.
- 136) Hoeger J, Simon TP, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. 2017; 4;12(5):e0176069.
- 137) Kaba M, Pirincci N, Yuksel MB, Gecit I, Gunes M, Ozveren H, Eren H, Demir H. Serum levels of trace elements in patients with prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(6):2625-9.
- 138) Robinson S, Cooper B, Leday T. Copper deficiency (hypocupremia) and pancytopenia late after gastric bypass surgery. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013; 26: 382-6.
- 139) Saitoh T, Matsushima T, Toyama K, Yamane A, Irisawa H, Handa H, Tsukamoto N, Karasawa M, Nojima Y, Murakami H. Copper deficiency pancytopenia with infectious complications after hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2006;85(12):881-2.

- 140) Hirase N, Abe Y, Muta K, Sakamoto S, Nishimura J, Kimura Y, Nawada S, Minota S. A case of copper deficiency with various clinical symptoms. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 1993; 10;82(2):275-6. Japanese.
- 141) Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomilehto J. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1991;134:268-76.
- 142) Tanrikulu AC, Abakay A, Evliyaoglu O, Palanci Y. Coenzyme Q10, copper, zinc and lipid peroxidation levels in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143:659-67.
- 143) Dizdar OS, Baspınar O, Kocer D, Dursun ZB, Avcı D, Karakükçü C, Çelik İ, Gundogan K. Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic. *Nutrients*. 2016;29;8(3):124.
- 144) Hisatomi K, Ishii H, Hashiguchi K, Seki M, Ide M, Sugiyama K, Ishimoto H, Nakayama S, Mukae H, Kohno S. Interstitial pneumonia caused by inhalation of fumes of nickel and chrome. *Respirology*. 2006;11(6):814-7.
- 145) Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1997;46:1786-1791.
- 146) Desguin B, Goffin P, Viaene E, Kleerebezem M, Martin-Diaconescu V, Maroney MJ, Declercq JP, Soumillon P, Hols P. Lactate racemase is a nickel-dependent enzyme activated by a widespread maturation system. *Nat Commun*. 2014;7;5:3615.
- 147) Yıldız İ. Mesane kanseri hastalarında serum eser element düzeyleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Yüksek Lisans Tezi, Van 2015.
- 148) Ratledge C, Dover LG. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:881–941.

149) Bhandari N, Taneja S, Mazumder S, Bahl R, Fontaine O, Bhan MK; Zinc Study Group. Adding zinc to supplemental iron and folic acid does not affect mortality and severe morbidity in young children. *J Nutr.* 2007;137(1):112-7.

150) Çobanoğlu U, Demir H, Sayir F, Duran M ve Meran D. Some mineral, trace element and heavy metal concentrations in Lung Cancer. *A. Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2010;11: 1383-1388.

151) Guo JY, Han CC, Liu YM. A contemporary treatment approach to both diabetes and depression by *Cordyceps sinensis*, rich in vanadium. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7:387-9.

152) Hambridge KM. Assessing the Trace Element Status of Man. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1988;47: 37-44.