

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPSİS TANISINDA BİLİRUBİN DÜZEYLERİYLE
SİTOKİNLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Eyüp TUTAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer Lütü ERHAN'a,

Bilimsel çalışma sistematığı ve güncel yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, eğitimimde büyük katkıları bulunan tez hocam Prof. Dr. M. Kemal BAYAR'a,

Kazandığım meslek bilgilerimde büyük payları bulunan, asistanlık görev sürem boyunca desteklerini gördüğüm, Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER ve Prof. Dr. M. Akif YAŞAR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük emekleri olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a,

Asistanlık hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili dostum, kardeşim Uz. Dr. Fuat YILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım ve Algoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim ve kızıma,

İlk öğretmenlerim annem ve babama, tüm öğretmenlerime minnet ve şükran duygularıyla...

ÖZET

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gibi erken tanının önemli olduğu ve tedaviye yanıtın izlenmesi, gerektiğinde tanı konduktan sonra tedavi modellerinin değiştirilmesi gereken kritik hasta gruplarında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan ciddi sepsise ilerleyen dinamik süreçte bu döngüyü erken tanımlayabilecek belirteç bulabilmek, birçok fonksiyonu iyi bilinen, rutinde kullanılan bilirubinin insanlarda inflamatuvar süreçle olan ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla bu çalışmayı planlandı.

Çalışmamızda Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım ünitemizde, demografik yapıları birbirine yakın, ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak sepsis tanısı almış 10, sepsis tanısı almamış 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Sepsis grubunda ilk tanı aldığı dönem bazal dönem kabul edilerek, 0. (T0) , 24. (T1), 48. (T2) saatlerde alınan kan örneklerinden IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin bakıldı. Yine aynı dönemlerde hastaların APACHE ve SOFA skorları belirlendi. Kontrol grubunda ise ilk kan alınma dönemi bazal dönem kabul edilerek, 0. , 24. , 48. saatlerde alınan örneklerde IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin bakıldı. Yine aynı dönemlerde hastaların APACHE ve SOFA skorları belirlendi.

Çalışmaya alınan sepsisli hastalarda bilirubin, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin zamana bağlı olarak belirgin arttığı, bu artışın APACHE ve SOFA skorlarıyla korele olduğu gözlemlendi. Bu artışın sepsiste erken tanıda ve hastalıktaki kötü gidişle ilişkili olabileceği kanısına varıldı. Bilirubin ve sitokin düzeylerindeki bu artışın sepsis ve ilişkili klinik tablolarda inflamatuvar sürecin basamaklarını öngörmede kullanılabileceği ancak bu konuda yüksek hasta sayılı daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, IL-6, IL-10, Bilirubin

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN BILIRUBIN LEVELS AND CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF SEPSIS

Sensitive and specific laboratory tests are needed to guide clinicians in critical patient groups with systemic inflammatory response syndrome and sepsis where early diagnosis is important, where response to treatment needs to be monitored, and where treatment models need to be changed as necessary.

This study was planned to be able to find a marker that could describe the cycle at an early phase during the dynamic process progressing from systemic inflammatory response syndrome to severe sepsis, and reveal the relationship between routinely-used bilirubin, many functions of which are known, with the inflammatory process in humans.

Ten demographically-similar patients diagnosed with sepsis in compliance with the ACCP/SCCM consensus conference criteria and ten patients not diagnosed with sepsis at our Intensive Care Unit at the Department of Anesthesiology and Reanimation were included in this study. Taking the period in which they were initially diagnosed in the sepsis group as the basal period, IL-6, IL-10, total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin were analyzed from blood samples taken in the 0th (T0), 24th (T1), and 48th (T2) hours. The patients' APACHE and SOFA scores were calculated again in the same sampling periods. And in the control group, the initial blood collection period was considered as the basal period and IL-6, IL-10, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin were analyzed from samples taken in the 0th, 24th, and 48th hours. The patients' APACHE and SOFA scores were calculated again in the sampling periods.

We observed that in patients with sepsis included in the study bilirubin, IL-6 and IL-10 levels increased markedly by time, and that this increase was correlated with the APACHE and SOFA scores. We believe that this increase could be associated with early diagnosis in sepsis and the poor prognosis of the disease. We conclude that this increase in bilirubin and cytokine levels could be used in projecting the steps of the inflammatory process in sepsis and associated clinical patterns, but further studies on the subject with more patients are needed.

Key Words: Sepsis, IL-6, IL-10, Bilirubin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Tanımlamalar	2
1.1.1. Enfeksiyon	2
1.1.2. Bakteriyemi	2
1.1.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	2
1.1.4. Sepsis	3
1.1.5. Ciddi Sepsis	3
1.1.6. Septik Şok	4
1.1.7. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu	4
1.2. Etiyoloji	6
1.3. Epidemiyoloji	7
1.4. Fizyopatoloji	8
1.4.1. Apoptozis	12
1.4.2. Nöroendokrin refleks	12
1.4.3. Genetik yatkınlık	13
1.4.4. Metabolik değişiklikler	13
1.5. İnflamasyon Belirleyicileri	14
1.5.1. C-Reaktif Protein	14
1.5.2. Prokalsitonin	14
1.5.3. Tümör Nekroz Faktör alfa	15
1.5.4. İnterlökin- 1 Beta	16
1.5.5. İnterlökin- 10	16

1.5.6. İnterlökin- 8	17
1.5.7. İnterferon gama	17
1.5.8. Platelet Aktivatör Faktör	17
1.5.9. Lökotrien B4	17
1.5.10. Nitrik Oksit	18
1.5.11. İnterlökin- 6	18
1.6. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular	18
1.7. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorlama Sistemleri	20
1.8. Sepsis Kaynaklı Kolestaz	20
1.8.1. Sepsiste Sarılık ve Hiperbilirubinemi	20
1.8.1.1. Epidemiyoloji	21
1.8.1.2. Patofizyoloji	21
1.8.1.3. Normal Bilirubin Metabolizması	21
1.8.1.4. Sistemik Enfeksiyon Sırasında Bilirubin Metabolizması Bozuklukları	23
1.8.2. Kolestaz	25
1.8.2.1 Normal Safra Asidi Akışı	25
1.8.2.2. Enfeksiyonlarla İlişkili Kolestazın Mekanizmaları ve Aracıları	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Hasta Grupları	30
2.2. İstatistiksel İncelemeler	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Sepsis kaskadı ve evreleri.	4
Şekil 2. Sepsiste vazodilatasyon, endotel yapısındaki değişiklikler	11
Şekil 3. Normal bilirubin metabolizması.	22
Şekil 4. Normal safra asidi akışı ve safra oluşumu.	26
Şekil 5. Çalışmaya Alınan Hastaların IL-6 Düzeyleri (ort±SD)	34
Şekil 6. Çalışmaya Alınan Hastaların IL-10 Düzeyleri (ort±SD)	34
Şekil 7. Çalışmaya Alınan Hastaların Apache Skor Düzeyleri (ort±SD)	35
Şekil 8. Çalışmaya Alınan Hastaların SOFA Skor Düzeyleri (ort±SD)	36
Şekil 9. Çalışmaya Alınan Hastaların Total Bilirubin Düzeyleri (ort±SD)	37
Şekil 10. Çalışmaya Alınan Hastaların Direkt Bilirubin Düzeyleri (ort±SD)	37
Şekil 11. Çalışmaya Alınan Hastaların İndirekt Bilirubin Düzeyleri (ort±SD)	37

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sepsiste Predispozan Faktörler	8
Tablo 2. Sepsiste İnflamatuvar Mediyatörler	10
Tablo 3. Sepsiste Hiperbilirubinemi Mekanizmaları	23
Tablo 4. Sepsiste Hemoliz Mekanizmaları	23
Tablo 5. Sepsisteki Kolestaz Mekanizmaları	29
Tablo 6. APACHE Skoru	31
Tablo 7. Sofa Skoru	32
Tablo 8. Yaşa Göre Gruplar Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	33
Tablo 9. Cinsiyet Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı	33
Tablo 10. Hastalardaki IL-6 Düzeyleri	33
Tablo 11. Hastalardaki IL-10 Düzeyleri	34
Tablo 12. Hastalardaki Apache Skor Düzeyleri	35
Tablo 13. Hastalardaki SOFA Skor Düzeyleri	35
Tablo 14. Hastalardaki Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirekt Bilirubin Düzeyleri	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP/SCCM	: American Collage of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine
ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
APACHE	: Akut Fizyolojik ve Uzun Süreli Sağlık Durum Değerlendirmesi
ARDS	: Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
BPI	: Bakteriyel/Permeabilite Arttıran Protein
BSP	: Tetrabromsülfotalein
cMOAT	: Kanaliküler Multispesifik Organik Anyon Taşıyıcısı
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
G-6-PD	: Glukoz-6-fosfat Dehidrogenaz
GH	: Growth Hormon
GHS-R	: Growth Hormon Salgılatıcı Reseptör
GKS	: Gloskow Koma Skalası
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Stimule Eden Faktör
GST	: Glutasyon S-Transferaz
HLA	: Human Lökosit Antijen
ICAM	: Hücre İçi Adezyon Molekülü
IFN-γ	: İnterferon gama
IL-10	: İnterlökin 10
IL-1Ra	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-8	: İnterlökin- 8
kD	: Kilodalton
LBP	: Lipopolisakkarid Bağlayan Protein
LPS	: Lipopolisakkarit
LTB4	: Lökotrien - B4
MHC	: Major Histokompatibilite
MODS	: Çoğul Organ Yetmezliği Sendromu

MRP2	: Çoklu İlaç Direnciyle İlişkili Protein
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Dehidrogenaz
NF-KB	: Nükleer Faktör Kapa B
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NTCP	: Taurokolat Yardımcı Taşıyıcısı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OATPs	: Organik Anyon Taşıyıcı Proteinler
PAF	: Trombosit Aktive Eden Faktör
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PDGF	: Trombositten Açığa Çıkan Büyüme Faktörü
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
sIL-2r	: Solubl IL-2 reseptör
SLCT	: Sülfolitokolilaurin
SOFA	: Sepsise Bağlı Organ Yetersizliği Skoru
sTNFr	: Solubl TNF reseptör
Strep-TSS	: Streptokoksik Toksik Şok Sendromu
TGF- b	: Transforming Büyüme Faktörü
Th1	: T helper-1
Th2	: T helper-2
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
VCAM	: Damar Hücre Adezyon Molekülü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Sepsis modern yoğun bakım ünitelerinin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Destekleyici tedaviler ve güçlü antibiyotiklere rağmen etkilenen hastalarda %30-70 oranında ölüm ile sonuçlanmakta, yaşayanlarda ise yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir (1,2). Tedavi stratejilerinin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için ise tanı erken konulmalıdır.

Sepsis belirleyicilerinin bir çoğu sepsise özgül olmayıp diğer bir çok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı durumda da saptanabilir. Bu durum sepsis tanısında gecikmelere neden olur. Hastaların tedavisi, çoğunlukla yoğun bakım ünitesine yatış öncesi, bu hastalığın belirti ve bulgularına yatkın olmayan hekimler tarafından başlatılabilmektedir. Sepsis tanısında özgül belirleyicilerin olmaması ve bu konuda çok fazla gelişme yaşanmaması da tanıda gecikmelere yol açmaktadır (3).

Sepsis patogeneğinde nötrofiller, monosit-makrofaj serisi gibi immun hücrelerin veya endotel, epitel gibi parankimal hücrelerin aktivasyonu temel rol alır (4-7).

Enfeksiyona yeterli immün yanıt monosit, T hücresi ve nötrofil cevabını içeren özgül immün sistem arasındaki etkileşimi içerir. Son yıllarda sepsiste immunopatofizyoloji konusundaki çalışmalar özellikle T hücreleri üzerine yoğunlaşmıştır (8). Sepsiste organizmada görülen hemodinamik, metabolik ve immün değişiklikler, hücreler arası sinyal iletilisinde rol alan mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile oluşur. Sitokinler etkilerini sadece sistemik dolaşıma katılarak değil, aynı zamanda direkt hücre ilişkisiyle ve çok küçük konsantrasyonlarda da ortaya çıkarırlar (6).

Aktive olmuş T hücreleri sitokin salınımına programlanmış hücrelerdir. T hücreleri bunu iki antagonistik özellikleri ile yaparlar. Bu özelliklerine göre T lenfositleri; ya inflamatuvar özellikteki tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), İnterferon gama (IFN- γ), interlökin 2 (IL-2) gibi sitokinleri salgılayan T helper-1 (Th1) ya da antiinflamatuvar özellikte interlökin 4 (IL-4), interlökin 10 (IL-10) gibi sitokinleri salgılayan T helper-2 (Th2) hücreleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. CD4+T hücrelerinin Th1 veya Th2 cevaplarını belirleyen faktörler bilinmemekle birlikte bunların enfeksiyona neden olan bazı patojen tipleri, bakteri inokülasyonunun düzeyi ve enfeksiyonun odağı gibi faktörlerden etkilendiği sanılmaktadır (9).

Sepsiste doğal immün yanıtın kontrolsüz bir şekilde aktivasyonu ile makrofaj, endotel ve epitel hücrelerinin lipopolisakkarit (LPS) gibi bazı bakteriyel ürünleri özgül reseptörleriyle tanımları sitokin zincirinin tetiklenmesiyle (TNF- α , IL-1, IL-12, IL-18, IFN- γ , IL-6 ve IL-8) sonuçlanır (4, 5).

Sepsiste patofizyolojinin artık tek başına artmış veya kontrolden çıkmış sistemik bir yanıt olmaktan çok öte olduğu açıkça gözlemlenmektedir. Bu yeni bakış sepsiste sistemik yanıtla birlikte patojeni ortadan kaldıramayan ciddi bir immün yetersizlik mekanizmasının olduğunu düşünülmektedir (10).

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinin en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan sepsisin erken tanısında, rutinde kullanılan bir parametre olan bilirubin değerlerinin yerini belirlemeyi amaçladık.

1.1. Tanımlamalar

Sepsis ve ilişkili klinik tabloların anlaşılmasında ve klinik deneylerin tanımlanmasında karışıklık yaşanmıştır. Gerçekleştirilen Konsensus Toplantısında (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992) sepsis ve ilişkili klinik tabloların yeni tanımlamaları yapılmıştır. Bu tanımlara göre;

1.1.1. Enfeksiyon

Mikroorganizmalara veya bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusundaki invazyonuna karşı vücudun geliştirdiği inflamatuvar cevapla karakterize mikrobiyal bir oluşumdur. Semptomatik, asemptomatik veya subklinik olabilir (11).

1.1.2. Bakteriyemi

Kanda canlı bakterilerin bulunmasına bakteriyemi denir (viremi, fungemi, parazitemi vb.). Ancak bu olay endokardit ya da birkaç intravasküler enfeksiyon dışında geçici bir süreçtir (11). Uygun dönemde alınan kültürlerle tanı doğrulanabilir.

1.1.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

Konsensus toplantısında yeni terim olarak sunulan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz bir tetikleme mekanizmasıyla ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için

kullanılmıştır. SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı gerekli değildir. SIRS oluşumuna neden olan enfeksiyöz olmayan hastalıklar arasında, pankreatit, iskemi, travma, hemorajik şok, yanık ve TNF'nin haricen kullanılması gibi etkenler yer almaktadır. Tanımda yer alan kriterler aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan en az ikisinin bulunması ile SIRS tanısı konulur;

- 1- Vücut ısısının 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 CO₂ basıncının 32 mmHg' dan daha düşük olması,
- 4- Lökosit sayısının 12000/ mm³den yüksek veya 4000/ mm³'den daha düşük sayıda olması veya genç hücre formunun %10'dan fazla bulunması

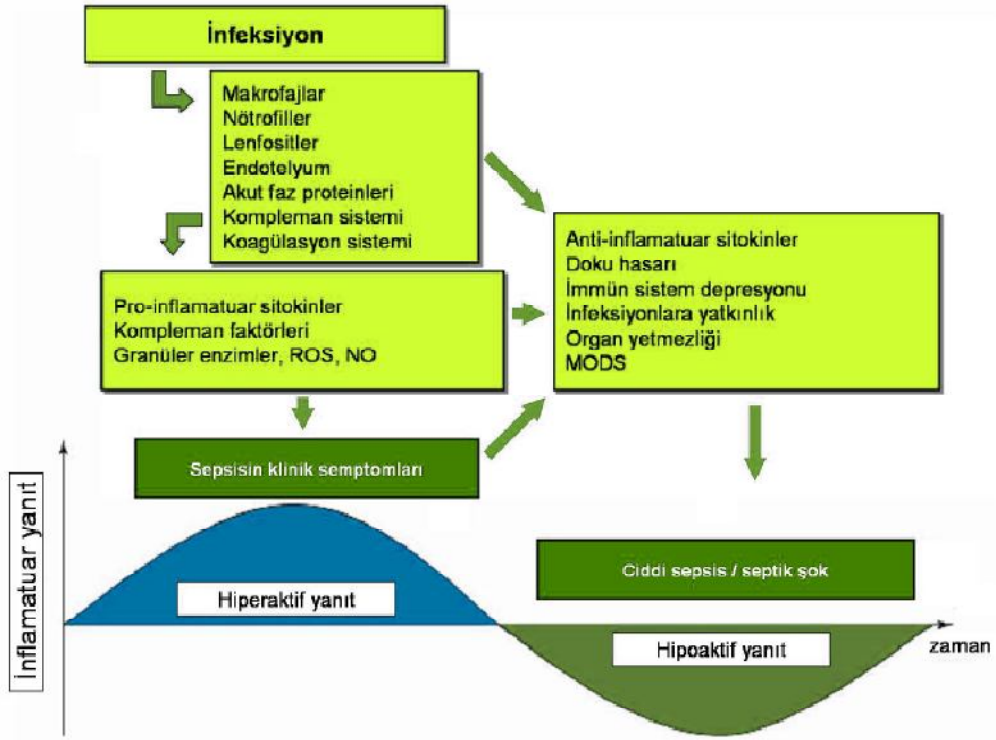
1.1.4. Sepsis

Enfeksiyona karşı konağın kontrol altına alınamamış yaygın inflamatuvar yanıtı olup endojen mediyatörlerin salınımına bağlı olarak gelişir. Yapılan uzlaşma toplantısına göre enfeksiyona bağlı gelişen SIRS'ın 2 veya daha fazla kriterinin olması ile tanı konulur. Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı (American College of Chest Physicians, The European Society of Intensive Care Medicine, The American College of Chest Physicians, The American Thoracic Society ve The Surgical Infection Society, ACCP/SCCM) 2001 yılında yapılmıştır. Bu toplantıda SIRS tanı kriterlerinin nonspesifik olduğu ve ileride biyokimyasal ve/veya immunolojik kriterlerin tanıda kullanılabileceği belirtilmiş ve sepsis tanı kriterleri genişletilmiştir (Şekil 1).

1.1.5. Ciddi Sepsis

Sepsis tablosu ile birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon bulguları (Laktik asidoz, oligüri, mental durumda akut değişiklikler) ya da sepsisin indüklediği hipotansiyon (Sistolik arter basıncı (SAB) < 90 mmHg ya da SAB'ta 40 mmHg'lık bir azalma) bulunması durumudur.

- **Hipoksemi:** PaO₂' nin 75mmHg' nın altında olması,
- **Oligüri:** İdrar çıkışının 30 ml/saatin altında olması,
- **Laktik asidoz:** Serum laktat düzeyinin 2 mmol/L' nin üzerinde olması,
- Mental durumda bozulma



Enfeksiyon → SIRS → Sepsis → Ciddi Sepsis → Septik Şok → MODS

Şekil 1. Sepsis kaskadı ve evreleri.

1.1.6. Septik Şok

Yeterli sıvı resüsitasyonu, inotropik ve vazopressör desteğe karşın hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının varlığı, mental durumda bozulma, laktik asidoz ve oligürinin yer aldığı klinik tablodur.

1.1.7. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu

Çoklu organ işlev bozukluğu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS), sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişen bir hastada birden fazla vital organ sisteminde işlevsel bozukluğun görülmesi olarak tanımlanmıştır. Desteklenmediği takdirde homeostazın sürdürülmesi olanaksızdır. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer MODS, iyi bilinen ve konağa doğrudan hasar veren spesifik bir olaya bağlı olarak gelişirken, sekonder MODS ise spesifik bir olaya direkt yanıt olmaktan çok, konağın anormal sistemik yanıtına bağlı olarak gelişir. Sekonder MODS, SIRS'ın çok şiddetli inflamatuvar yanıtına ve ölüme yol açan son basamağıdır. MODS'da işlev bozukluğu tüm organlarda gelişebilir ve akut akciğer hasarı, akut tubuler nekroz, prerenal azotemi, izole trombositopeni veya

yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC), metabolik ensefalopati, akut non-enfeksiyöz hepatit, ileus, adrenal yetmezlik ile rabdomyoliz gibi klinik sendrom ve bozukluklarla kendini gösterebilir (12-15).

Günümüzde hastaların immünolojik durumlarını içeren bir terminoloji henüz sepsis tanımında yerini almamakla birlikte bu konudaki gelişim immünoinflamatuvar durumu içeren tanımların terminolojiye girmesi yönündedir. PIRO konsepti bunun ilk adımı olarak değerlendirilebilir (16).

2001 yılında ACCP/SCCM konferansında, sepsisli hastaların değerlendirilme sinde ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılmak üzere kanser hastalarında kullanılan TNM sistemine benzer bir evrelendirme sistemi kullanılması önerilmiştir. Bu sınıflama kısaca **PIRO** olarak adlandırılmıştır (17).

-P (predisposition): Hastada önceden var olan risk faktörlerini içerir. Önceden var olan faktörler, sepsiste sonucu değiştirmektedir ve tedavi planlanırken bunlar da dikkate alınmalıdır. Hastanın önceki sağlık durumu, kullanmakta olduğu ilaçlar ve alışkanlıkları sepsisin klinik seyrini etkiler. Son zamanda yapılan çalışmalar, genetik yapının sepsiste prognozu önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle gelecekte genetik yapı da evrelendirme sisteminde yer alabilir.

-I (infection): Enfeksiyon varlığını ve yaygınlığının değerlendirilmesidir. Enfeksiyonun yeri, tipi ve yaygınlığının prognoza önemli etkisi vardır. Örneğin ağır pnömoni veya intraabdominal enfeksiyona sekonder sepsiste prognoz üriner sistem enfeksiyonuna bağlı sepsise göre daha kötü prognoza sahiptir. Sekonder nozokomiyal bakteriyemiye bağlı sepsiste primer bakteriyemi veya katater ilişkili bakteriyemiden daha kötü prognoz mevcuttur. Benzer şekilde, sorumlu mikroorganizmanın özellikleri de önemli rol oynar.

-R (response): Hasta yanıtının ciddiyetini belirtmektedir. Prokalsitonin veya sitokinlerin, yanıtın ciddiyetini belirleyebilecekleri düşünülmektedir.

-O (organ dysfunction): Tutulan organ sayısı veya disfonksiyonunun skorlama sistemleri ile belirlenmesidir.

Yapılacak çalışmalar hücre düzeyinde etkilenmelerin de (apoptozis, hücre sel hipoksi) sınıflamaya girebileceğini düşündürmektedir.

1.2. Etiyoloji

Sepsis ve septik şok hastanın klinik durumunu yansıtan terimler olup, mikrobiyolojik yönden bir bilgi vermez. Sepsis tablosu bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerden kaynaklanabildiği gibi, ağır travma veya pankreatit gibi enfeksiyöz olmayan olaylarda da gelişebilmektedir. Olguların yarısında etken gösterilememesine karşın, bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürür (18).

Sepsise neden olan mikroorganizmaların sıklığı, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişkenlik gösterir. Toplumda kazanılmış sepsis olgularında en sık rastlanan etken mikroorganizmalar, *E.coli*, *S.pneumoniae* ve *S.aureus*'tur. Hastane içinde gelişen sepsise neden olan mikroorganizmalar ise yıllara göre bazı değişiklikler göstermiştir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön sırada olup sıklıkla *S.aureus* ve *S.pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile bu gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960, 70 ve 80'li yıllarda gram negatif bakteriler gittikçe artan oranda (olguların %50'sinden fazlasında) sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (19).

Yapılan çalışmalarda gram negatif bakterilerin sepsisli hastalarda %20-64, gram pozitif bakterilerin ise %27-74 arasında etken olarak izole edildiği bildirilmiştir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde en sık etkenler, sıklık sırasına göre; *E.coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* türleri ile diğer nadir gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise; koagülaz negatif stafilokoklar, *S.aureus* ve enterokok türleri en sık etken olarak izole edilmektedir (19).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir. Bakteri spektrumunun tekrar gram pozitif mikroorganizmalara kayma nedenleri arasında hızla kullanıma giren üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram negatif bakterilere çok etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, tıp alanındaki gelişmelerle daha uzun yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kalıcı intravasküler kateter uygulamasının artması, değişik vücut içi protez (kalça, diz gibi eklem protezleri, kalp kapakçıkları)

kullanımının artması ve kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir. Birçok vücut bölgesinde yabancı materyallerin kullanıma girmesi ile bu materyale yapışabilme özelliği olan koagülaz negatif stafilokokların etken oldukları sepsis insidansında önemli bir artış gözlenmiştir. Sepsis olgularında enterokoklara da giderek daha sık rastlanmaktadır. Bu durum, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile paralellik göstermektedir (20).

Tüm sepsis olgularının %5-15'inden anaeroplardan sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve *fusobacterium* türleridir. Diğer anaeroplardan daha az sıklıkla sepsis etkenidirler ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık %5'i başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir (20).

Hastanede sepsis gelişen hastaların %20'sinde ise birden fazla mikroorganizma (polimikrobiyal sepsis) saptanmaktadır (20).

1.3. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek zordur. Bunun nedenleri arasında klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanı sıra, hastalığın bildirimi zorunlu bir hastalık olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenlerle gerçek verileri sunmak mümkün değildir. Buna rağmen, Amerika, Avrupa ve diğer ülkelerde sepsis görülme sıklığında son yıllarda önemli artışlar olduğu dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 70.000 – 300.000 sepsis olgusunun görüldüğü belirtilmektedir. Hollanda'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13.6'sında sepsis sendromu gözlenmiştir. Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş çalışmada, 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (21).

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler *S.aureus* ve *E.coli*' dir. *S.aureus* için en sık giriş yeri deri, yumuşak doku ve solunum

yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (22).

Hastane kaynaklı sepsisler gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immunosupressif ajanların kullanılması, tanı veya tedavi amacıyla invazif tekniklerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını artırmaktadır. Nozokomiyal sepsisin görülme sıklığı hastaneden hastaneye değişkenlik gösterir. Yatak kapasitesi fazla olan ve invazif girişimlerin yaygın uygulandığı hastanelerde sepsis daha sık görülür. Sepsis için predispozan faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sepsiste Predispozan Faktörler

A.Konağa Ait Faktörler	B.Terapötik Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Altta yatan ölümcül hastalık• Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)• Primer hastalık (Siroz, D.M, Kr. Böbrek hastalığı, KKY)• Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedaviler)• Geniş travma ve yanıklar• Lokal enfeksiyonlar• Septik abortus, lohusalık• Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi	<ul style="list-style-type: none">• YBÜ’nde bakım• İnvazif damar kateterleri• Fazla miktarda parenteral sıvı veya kan ve kan ürünleri verilmesi• Hemodiyaliz• Diğer invazif kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, endotrakeal tüp, entübasyon, mekanik ventilatör)• Büyük cerrahi girişimler

1.4. Fیزیopatoloji

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatır. Bunların en önemlileri TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve trombosit aktive eden faktör (PAF)’dür (4, 5). Sepsiste araşidonik asit metabolitleri de önemli rol oynar. Siklooksijenaz yolu ile prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yolu ile lökotrienler açığa çıkar. Endotoksin ve TNF, IL-1 gibi mediyatörler araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını ve sentezini aktive

ederler. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstriktör ve prostoglandin I₂ ise vazodilatör etkiye sahiptir. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda da rol alırlar (23).

İnterlökin-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederler. IFN- γ , IL-2, IL-4 ve granülosit-monosit koloni stimule eden faktör (GM-CSF) salınır. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (24).

Enfeksiyona sistemik cevap, salınan bu mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bazıları proinflamatuvar (TNF- α , IL-1 β ve IL-8) ve bazıları ise antiinflamatuvar (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Sepsis patogeneğinde rol oynadığı bilinen proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinler ve diğer moleküller Tablo 2’de gösterilmiştir. Normalde sitokin cevap, belli bir düzen içerisinde gözlenir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak ise sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (25).

Tümör Nekroz Faktör alfa ve IL-1’ in, birçok biyolojik etkileri ortak olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsiste ateş, hipotansiyon ve şok patogeneğinde rol oynayan en önemli sitokinlerdir. IL-6 ve IL-10, TNF- α sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immünglobülinlerin etkisini artırır, T lenfositlerinin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe ederler. Bu sitokinler, bu özellikleri ile sepsiste inflamasyonu düzenleyici ve antiinflamatuvar role sahiptirler (23).

Streptokoksik toksik şok sendromu (Strep-TSS), pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A streptokokların neden olduğu bir klinik tablodur. Şok, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı bu tabloda sık karşılaşılan durumlardır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B’nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- α , IL-1 ve IL-6 sentezini başlattığı bilinmektedir. Bu da TNF- α ’nın, Strep-TSS’ında ateş, şok ve doku hasarında önemli mediyatör olduğunu desteklemektedir (26).

Tablo 2. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler

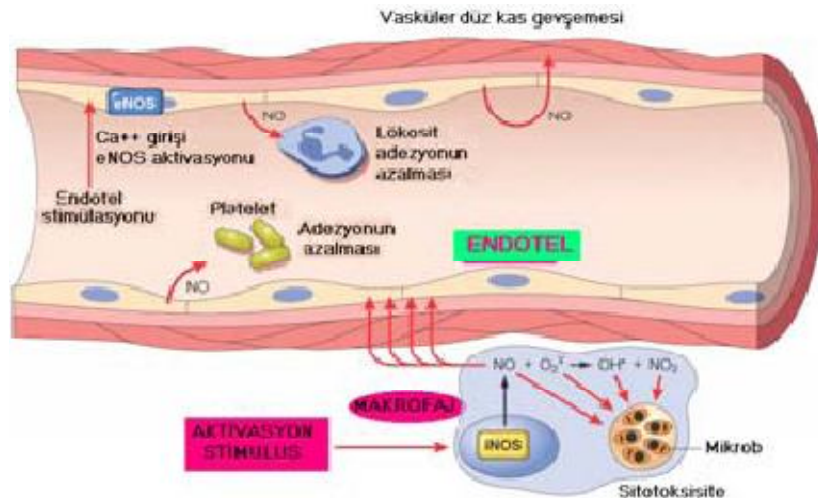
Konak hücre	Proinflamatuvar Mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Antiinflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNF α TGF
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α , IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- γ , TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, Doku faktörü		
Trombositler	Serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	Koagülasyon kaskadı, Kompleman aktivasyonu, Bradikinin	CRP, LBP	

Etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijen endotoksindir. Endotoksin mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri de aktive eder. Bu hücrelerle beraber koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur. Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı oluşturur. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla etki gösterir. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini arttırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde endotel hasarı oluşunca, hedef organ perfüzyonu bozulur ve organ yetmezliği gelişir. Eğer birçok yerde endotel hasarı oluşursa multiorgan yetmezliği ile sonuçlanır. Sepsiste en sık karşılaşılan organ yetmezliği, akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (5, 23).

Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu ve küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, kontakt sistem ve doku faktörünü aktive ederler. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII), plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen, fibrine

dönüşür, pıhtılaşma oluşur. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan DIC tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. DIC, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. DIC gelişen hastalarda ölüm oranı % 77, DIC olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (27).

Sepsiste gelişen en önemli fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif bakteriyel, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir. Sepsiste açığa çıkan mediyatörlerin önemli bir kısmı vazoregülatördür. Bu mediyatörler PGI₂, tromboksan A₂, histamin (kompleman aktivasyonunu takiben mast hücrelerinden salınır), serotonin (aktive olan trombositlerden salınır) ve NO'dur. Vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalır (Şekil 2). Bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca sepsiste miyokardı deprese eden bir madde (myocardial depressant substance, MDF) izole edilmiştir. Bu madde, ventriküler dilatasyon, miyokarda depresyona neden olur ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu azaltır (28,29). Diğer mediyatörler de kalbi etkileyebilir. TNF- α miyokardı deprese eder, PAF kalp üzerine negatif inotropik etkilidir ve arteriyel kan basıncını düşürür. Lökotrienler C₄, D₄ ve E₄, koroner ve miyokard kan akımını azaltır. IL-2 de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar. Sepsiste salınan bu mediyatörlerin etkisi ile hipotansiyon ve şok gelişir (30).



Şekil 2. Sepsiste vazodilatasyon, endotel yapısındaki değişiklikler

Sepsiste birçok organda patolojik değişiklikler görülebilir. En fazla organ hasarı akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp ve barsaklarda görülür. Bu değişiklikler, bakteriyel invazyon, bakteriyel toksinler, enzimlerin direkt etkisi, mediyatörler aracılığı ile oluşan etki, perfüzyon bozukluğu ve DIC sonucu gelişen patolojik değişiklikler yer alır. Histopatolojik değişiklikler, konjesyon, ödem, fibrin trombüsleri, hemoraji ve nekroza kadar giden lezyonlarla karakterizedir. Akciğerde hemorojik değişikliklere sık rastlanır ve ağır solunum yetmezliğine yol açar. Akciğerlerden sonra ikinci sıklıkla lezyonlar, barsaklarda akut iskemik enterokolit ve karaciğerde zonal nekrozlar şeklinde gelişir. Diğer organlarda da hemoraji ve nekrotik değişiklikler gözlenir (30).

Son yıllarda özellikle apoptozis, nöroendokrin refleks, metabolik ve genetik farklıların sepsis patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.

1.4.1. Apoptozis

Genetik olarak programlı hücre ölümüdür. Proteazların aktivasyonu ile hücrede ve çekirdekte dejenerasyon, yoğunlaşma, DNA degradasyonu, hücre kalıntısının fagositozu ile hücre ortadan kalkar. Septik sürecin patogeneğinde ve gelişiminde çok sayıda lenfosit ve gastrointestinal epitel hücrelerinin apoptozisinin yer aldığı bilinen bir gerçektir. Endojen glukokortikoidlerin salınımı, lenfosit apoptozisinden sorumlu olabilir. Artmış apoptozis T,B ve NK hücre popülasyonundaki azalmaya sekonder olarak immün baskılamaya katkıda bulunur. Tüm bunlar sekonder fırsatçı enfeksiyonlara ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara zemin hazırlar (31-33).

1.4.2. Nöroendokrin refleks

İmmün kökenli sitokinlerden özellikle IL-1, TNF- α ve IL-6 LPS'ye karşı nöroendokrin ve metabolik yanıtı başlatır. Ateş, hipotalamohipofizer adrenal aks, kemik iliğinin ve lökositlerin uyarılması, karaciğerde akut faz proteinlerinin yapılması, katabolizma ve kas proteinlerinin yıkılması akut faz yanıtında yer alırlar. Özgül immüniteyi uyarayan hormonlar, sepsis sırasında ya normal ya da daha düşük düzeyde bulunurlar (34).

1.4.3. Genetik yatkınlık

Son yıllarda sepsisle ilgili en önemli gelişmelerden biri enfeksiyona inflamatuvar yanıtta bireysel farklılıklarda genetik özelliklerin ve polimorfizmlerin öneminin ortaya çıkmasıdır. Tek baz çifti değişiklikleri tek nükleotid polimorfizmi, örneğin TNF, IL-1, IL10, Fc- γ reseptör genleri gibi, mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde genlerin etkili olduğu görülmüştür. Sitokin genlerindeki polimorfizm inflamatuvar ya da antiinflamatuvar sitokin üretimini ve konsantrasyonunu etkileyebilir. Bunun sonucunda hasta artmış ya da azalmış inflamatuvar yanıt verir (34-36).

Tümör Nekroz Faktör α , IL-1, IL-6, IL-10, ısı şok proteinleri (HSP) ve kaspas-12'yi içeren çeşitli genetik polimorfizmlerin enfeksiyonlara yatkınlık ve septik şoklu hastalarda mortalite artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Genetik faktörlerin sepsis fizyopatolojisinde rolünün anlaşılması ile bireysel korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi mümkün olacaktır (36).

1.4.4. Metabolik değişiklikler

Sepsiste hastanın metabolik profili oldukça ciddi bir şekilde etkilenmektedir. Sepsise metabolik yanıtta ilk olarak vücudun karbonhidrat, yağ ve protein depoları yıkılmaya başlar. Bu duruma "septik otokanabalizm" denir. Bu metabolik değişiklikler TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile gerçekleşir. Sitokinler tarafından katekolamin, kortizol ve glukagon indüklenmesi de bir diğer önemli mekanizmadır. Bu metabolik değişiklik sonucu ortaya çıkan malnütrisyon hastanın mortalitesini büyük oranda etkilemektedir. Malnütrisyon hastanın immün fonksiyonlarını da oldukça bozar ve mikroorganizmaya karşı yetersiz yanıt ortaya çıkmasına neden olur. Hücre enerji metabolizmasının sağlanması ilk aşamada sağlanırken daha sonra ileri aşamalarda bu gerçekleştirilemez, dokulara oksijen taşınımı bozulur ve hipoksi gelişir. Mitokondriyal disfonksiyon sonucu, oksidatif hasar ortaya çıkar, buna 'sitotoksik hipoksi' denir. Hipoksinin ardından reperfüzyon gelişebilir bu da reperfüzyon hasarı ya da oksidatif hasara neden olur (37-39).

1.5. İnflamasyon Belirleyicileri

Lökositöz veya formülde sola kaymanın SIRS kriterleri arasında özgüllüğü çok düşük, duyarlılığı ise oransal olarak yüksektir. Bunlar gastrointestinal kanama, steroid kullanımı, cerrahi, kan transfüzyonu sonrası ve miyokard enfarktüsü gibi inflamatuvar olmayan durumlarda da görülebilmektedir. Yine de çok kolay değerlendirilebilmesi nedeniyle enfeksiyon izleminde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Lökositöz veya formülde sola kaymanın yanısıra C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin de laboratuvar belirleyicileri olarak 2001 kriterlerine eklenmiştir. Bunlar özellikle enfeksiyona bağlı durumlarda daha çok artış gösteren akut faz reaktanlarıdır.

1.5.1. C-Reaktif Protein

C reaktif protein oldukça uzun zaman önce bulunmuş bir belirteçtir. Tillet ve Francis 1930 yılında pnömonili hastaların serumlarından izole ettikleri bu maddenin *S.pneumoni*'nin polisakkarit parçasını presipite ettiğini göstermişlerdir (40).

C reaktif protein, inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteindir. Çoğunlukla inflamasyon, enfeksiyon, sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımını yapmakta da etkili olduğu gösterilmiştir (40).

Ancak özgüllüğü düşüktür, plazma düzeylerindeki artış 24 saati bulabilmektedir. Lokal enfeksiyonlarda da artış görülebilir ve bazen sepsis şiddetini belirlemede yetersiz kalabilir. Enfeksiyon tablosu gerilese de düzeyi günlerce yüksek kalabilir ve enfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da (otoimmün, romatizmal hastalıklar, miyokard infarktüsü, malignensiler, cerrahi sonrası dönem) yükselebilir. CRP düzeyinin 50mg/l olmasının sepsis tanısında %99 duyarlılık ve %75 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (40-43).

1.5.2. Prokalsitonin

Kalsitonin öncülü peptid olan prokalsitonin, normalde tiroid C hücrelerinden salgılanmaktadır. Ciddi enfeksiyon varlığında, mononükleer lökosit ve karaciğer hücresi gibi tiroid dışı dokulardan endotoksin ve proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile de salgılanabilir (44).

Prokalsitonin SIRS'da da yükselebilir, ancak bu durumdaki düzeyi, ciddi sepsis veya sepsik şoktaki kadar yüksek olmaz. Lokal enfeksiyon varlığında yükselmediği, viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımında yararlı olduğu öne sürülmüştür. Örneğin bakteriyel menenjitli olgularda artarken, viral menenjitlerde artmaz. PCT, antibiyotik tedavilerinin düzenlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilir. CRP'ye göre 20 saat kadar erken yükselmekte ve tedaviye yanıt varlığında daha kısa sürede azalır. CRP'ye göre maliyeti daha yüksektir. Ayrıca prokalsitonin düzeylerinin CRP'ye nazaran sepsis ciddiyeti ve mortalite ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Normal düzeyi 0,5 ng/ml olarak kabul edilmektedir. SIRS'da 0,5-2 ng/ml, sepsis başlangıcında 2 ng/ml, ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinde ise 10 hatta 100 ng/ml'nin üzerine çıktığı belirtilmektedir. Sepsis tanısında 1,5 ng/ml eşik değerinin %100 duyarlılık ve %72 özgüllük oranına sahip olduğu bildirilmiştir. PCT ve CRP'nin tek bir ölçümden ziyade seri ölçümleri, avantaj ve dezavantajları dikkate alınarak sepsis tanı ve tedavisinde kullanılabilir (44-47).

1.5.3. Tümör Nekroz Faktör alfa

Lipopolisakkarit veya diğer sitokinlere cevap olarak mononükleer makrofajlar tarafından üretilir. Monositler ve makrofajlar TNF- α proteininin ana kaynağı olmakla birlikte aynı zamanda beyin glial hücreleri, karaciğer Kupffer hücreleri, deri keratinositleri, mast hücreleri, N-K lenfositleri, T lenfositleri ve B lenfositleri tarafından da üretilmektedir. TNF- α 'nın LPS ile meydana gelen sepsis sendromunda, sitokin basamaklarını uyararak etki gösteren ana mediyatör madde olduğu tesbit edilmiştir. IL-1, kemotaktik sitokinlerden IL-8, IL-6, genel hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve miyokardiyal depresyondan sorumlu nitrik oksit, araziidonik asit metabolizması ve mikrotrombüs oluşumundan sorumlu sitokinlerin sentezini uyarmaktadır. Bulgular, TNF- α 'nın organizmaya giren bakteriye karşı meydana gelen cevapta konakçının bütünlüğünün sağlanmasında önemli olduğunu göstermiştir. Ancak, katabolik bir mediyatör olup aşırı TNF- α sekresyonu konakçının ölümüne yol açmaktadır. Solubl TNF reseptör düzeyi (sTNFR) sepsiste TNF düzeyinden yüksek olup aradaki fark yaşam oranı ile paraleldir (42).

1.5.4. İnterlökin- 1 Beta

Tümör Nekroz Faktör α ile benzer fonksiyonel ve biyolojik karakteristiklere sahiptir. Yeterli konsantrasyonu konakçı direnci için önemlidir. Yüksek konsantrasyonları ise ölüme yol açmaktadır. TNF- α gibi sepsis sendromunda sekonder mediyatörler için kuvvetli bir uyarıcıdır. TNF- α , IL-1, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1, IL-2, IL-6, araşidonik asit metabolitleri, integrin ekspresyonu ve NO sentezini uyarır. İntravenöz LPS verilen insanlarda, IL-1 β 'den 100 kez fazla serum interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) olduğu tesbit edilmiştir. Konakçıda sepsis sırasında homeostazisin sağlanmasında IL-1 β regülasyonu önemlidir (42).

1.5.5. İnterlökin- 10

En güçlü sitokin sentezi inhibitörüdür. Bu özelliğinden dolayı sitokin sentezini inhibe edici faktör, mast hücre büyüme faktörü 3 ve B hücreden derive T hücre büyüme faktörü olarak da adlandırılır. Bu sitokinin geni birinci kromozomda lokalize, 18 kD molekül ağırlığında ve yaklaşık olarak 178 aa içermektedir. Monosit ve nötrofillerden proinflatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder (36,37).

İlk defa T helper 2 lenfositleri tarafından sentezlendiği, daha sonra ise timosit, monosit, Langerhans hücreleri, makrofajlar ve B hücreleri tarafından da sentezlendiği saptanmıştır. Reseptörleri IL-10R1 ve IL-10R2 olmak üzere iki tane olup interferon reseptörleri ile benzerlik gösterir (39,40). İnflamasyon sırasında gerek inflamasyonun kendisi ve gerekse salınan mediyatörler konak organizmanın sağlam dokularına da zarar verebilmektedir. İnflamasyonda proinflatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar sitokinlerin de salınması, inflamasyonun sınırlanmasına yöneliktir. IL-10, inflamasyon ve immün yanıtın potent inhibitörüdür. Monositlerdeki interselüler adezyon moleküllerinin belirginleşmesini inhibe ederek lökositlerin endotel yüzeye yapışmalarına engel olurlar. Transforming growth factor- β (TGF- β) ile sinerjik etkilidir. İmmunoglobulinlerin sentezinde ve IgA dönüşümünde rol alırlar. En önemli antiinflamatuvar sitokin olarak kabul edilen IL-10, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IFN- γ gibi proinflatuvar sitokinlerin sentezini inhibe ederler. IFN- α ve lenfotoksin salınımını azaltarak antiviral aktivite gösterirler. Aynı zamanda monositlerin prokoagülan aktivitesini ve intraselüler

mikroorganizmaları öldürme yeteneklerini baskılar, Human Lökosit Antijen (HLA) DR4, Major Histokompatibilite (MHC)-II ve Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) ekspresyonunu inhibe ederler (48,49).

Endotoksemi ve sepsiste, IL-10 uygulamasının TNF- α salınımını ve mortaliteyi azaltarak prognoz açısından pozitif etkilere sahip olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Anti-IL-10 uygulanan farelerde ise TNF- α salınımının ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir. Hücrel immünitinin inhibisyonunu gerektiren durumlarda tedavi amaçlı kullanılabilir (50).

Sistemik inflamasyon yanında inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, graft versus host hastalığı, maligniteler, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar ile de ilişkilidir (51).

1.5.6. İnterlökin- 8

Lipopolisakkarit, IL-1 veya TNF- α uyarısına cevap olarak monosit, makrofaj, lenfosit, endotelial hücreler, fibroblastlar ve epitelial hücreler tarafından sentezlenir. Lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda inflamatuvar odağa nötrofillerin akümüasyonu için gereklidir. Sepsisli hastalarda yüksek serum IL-8 konsantrasyonu, yüksek mortalite ve multipl organ disfonksiyonu ile birliktedir (40).

1.5.7. İnterferon gama

İnterferon gama ile aktive edilmiş hücreler, gram negatif ve gram pozitif bakteriler dahil olmak üzere bir çok patojene karşı dirençlidir. IL-1 β ve TNF- α tarafından uyarılan sekonder mediyatörlerden araşidonik asit metabolitleri arasında trombosit aktive edici faktör (PAF) ve lökotrien - B4 (LTB4) en önemlileridir (46).

1.5.8. Platelet Aktivatör Faktör

Monosit ve endotelial hücreler tarafından LPS'ye cevap olarak sentezlenen PAF, IL-1 β , TNF- α , NO ve doku faktörleri üretimi ile lökosit aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve pulmoner hipertansiyona yol açar. PAF reseptör antagonistleri gram negatif sepsisli hastalarda yaşam süresini artırmaktadır (46).

1.5.9. Lökotrien B4

Bakteriyel patojenlere cevap olarak sentezlenir, nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunda etkilidir. Sepsisdeki hastalarda dolaşımda yüksek konsantrasyonda

LTB4 bulunması, sitokin sekresyonu, vasküler endotelial disfonksiyon ve ölümler orantılıdır (46).

1.5.10. Nitrik Oksit

Vasküler tonosite regülasyonu, trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonu inhibisyonu yapar. İndüklenebilir NO, sepsiste vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde sentezlenir ve LPS ile uyarılan hipotansiyondan büyük ölçüde sorumludur. NO inhibitörlerinin ise sepsiste hipotansiyonu düzelttiği tesbit edilmiştir. Ancak, organ kan akımının azalmasına ve multipl organ disfonksiyonunun olasılığının artmasına yol açarlar. İnsanlarda sepsiste NO sentez inhibisyonu periferel vasküler direnci artırır, kan basıncını yükseltir, kardiyak debiyi ise azaltır. Bir serbest radikal olan NO, endotel kaynaklı gevşeme faktörünün (EDRF) yapısında yer alır. NO sentezi, sepsiste geç ortaya çıkar ve vazodilatasyondan sorumludur (28).

1.5.11. İnterlökin- 6

İnflamatuvar yanıtın önemini belirler. Bakteriyel enfeksiyona özgü değildir. Viral enfeksiyon, transplant reddi, otoimmün hastalıklar ve cerrahi girişim gibi durumlarda da artar. İmmün supresyonda ise azalır. Kinetiği oldukça hızlı olup, 1-2 saat içinde artıp kısa sürede düşer. Tanıya yardımcı olması konusunda prokalsitonine üstünlüğü bulunmamaktadır. Neonatal sepsisin erken tanısında değeri düşük geçerlilikte olsa da hızlı bir gösterge olduğundan yenidoğan kliniklerinde kullanılmaktadır. Ancak yine de birçok klinik çalışmada prokalsitoninin daha üstün olduğu belirtilmektedir (39,40).

1.6. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açan etken ister gram-negatif, isterse gram-pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olan bu durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir. Erken tanı için hastanın yüksek sepsis riski taşıyıp taşımadığına dikkat edilmelidir. SIRS'a sistemik bakteriyel bir enfeksiyonun neden olduğunu düşündüren belirti ve bulgular ile komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir;

1- Primer belirti ve bulgular

- a- Ateş,
- b- Titreme,
- c- Hiperventilasyon,
- d- Hipotermi,
- e- Cilt lezyonları,
- f- Mental durumda akut değişiklik.

Bunlar yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Ancak bu bulgularla karşılaşınca hastanın sepsis yönünden değerlendirilmesi ve kültürlerinin alınması gerekir.

2- Komplikasyonlar:

- a- Hipotansiyon,
- b- Kanama,
- c- Lökopeni,
- d- Trombositopeni,
- e- Organ yetmezliği,
 - Akciğer (siyanoz, asidoz)
 - Böbrek (oligüri, asidoz)
 - Karaciğer (sarılık)
 - Kalp (konjestif kalp yetmezliği)

Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur. Hipotansiyon, kanama, hipoksi, asidoz ve sarılık gibi komplikasyonlar bizi tanıya götüren ilk bulgular olabilir. Bunun yanısıra, hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden de önce ortaya çıkabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların izlemi sonucunda mental durumda değişiklik ve hiperventilasyonun ilk klinik bulgular olduğu anlaşılmıştır. Sepsiste en erken ortaya çıkan metabolik değişiklik ise respiratuvar alkalozdur. Bakteriyel, viral, fungal ve hatta parazitik septik tablolarda cilt bulguları ortaya çıkabilir. Gram-pozitif mikroorganizmalar, selülitin yanısıra eritrojenik toksinlere bağlı yaygın bir eritrodermiye yol açabilirler. Ayrıca gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde de cilt lezyonları gelişebilir. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi için patognomonik cilt lezyonu ektima gangrenozumdur. Bu lezyonlar yuvarlak veya oval, 1-5 cm çapında, vezikül şeklinde

başlayan ancak kısa sürede nekrotik ülser dönüşen bir alanı çevreleyen bir deriden bir kabarıklık halka ya da eritemden oluşur. *Pseudomonas* bakteriyemilerin %5-25'inde görülür. Basillerin doğrudan doğruya vasküler invazyonuyla gelişir. *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* septisemilerinde de cilt lezyonu gelişebilir (20).

1.7. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorum Sistemleri

Yoğun bakım ünitesinde skorum sistemleri, mortalite ve morbidite tahminini, hastaların tanımlanması ve tedavisinin planlanarak izlenmesini kolaylaştırmakta, yoğun bakım üniteleri arasında veya tek bir yoğun bakım ünitesinde değişik zamanlarda yapılan kalite-kontrol sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde kullanılmak üzere iki tip skorum sistemi geliştirilmiştir. Mortalite tahmin edilmesine yönelik modeller son nokta olarak sağ kalımı, morbidite tahminine yönelik olanlar ise organ disfonksiyonunu esas alır (52). İlk olarak 1981'de Knaus ve ark. (53) tarafından tanımlanan Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Uzun Süreli Sağlık Durum Değerlendirmesi, APACHE) sistemi yoğun bakım ünitelerinde sağ kalımın izlenmesinde en yaygın olarak kullanılan sistem olmuştur. Daha sonra APACHE II ve III sistemleri geliştirilmiştir (54,55). Ayrıca 1994'de yoğun bakım hastalarında organ yetersizliğinin derece ve sayısını ölçmeye yönelik bir sistem olan Sepsise Bağlı Organ Yetersizliği Skoru (Sepsisrelated Organ Failure Score [SOFA]) geliştirilmiştir (56). Bu skorum sistemi öncelikle organ disfonksiyonunu saptama amacıyla geliştirilmiş olmasına rağmen mortalite tahmini için de kullanılmış ve ölen hastalarda yüksek skorlar elde edilmiştir (57,58).

1.8. Sepsis Kaynaklı Kolestaz

1.8.1. Sepsiste Sarılık ve Hiperbilirubinemi

Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara sıklıkla sarılık ve hepatik disfonksiyon da eşlik etmektedir. Sarılık, doğrudan bakteriyel ürünlere bağlı olabileceği gibi konağın enfeksiyona yanıtının bir sonucu olabilir. Genellikle her iki faktör de sarılık gelişimine katkıda bulunur. Sarılık izole bir anormallik olsa da, genellikle kolestazın özelliklerini taşımaktadır. Ağır hastalarda sarılık ve/veya kolestaz gelişmesi klinik

tabloyu komplike hale getirir ve tanı değerlendirmesi ile tedavi açısından bir klinik sorun oluşturur.

1.8.1.1. Epidemiyoloji

Sarılık sepsis ya da bakteri dışı enfeksiyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur. Aerobik ve anaerobik gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler de dahil olmak üzere çeşitli organizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Bu olguların çoğuna gram negatif bakteriler neden olur. Birinci enfeksiyon alanı en büyük sıklıkla intraabdominal yerleşimlidir, ancak üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, endokardit ve menenjit gibi diğer çeşitli bölgelere ait enfeksiyonlar da bu komplikasyonla ilişkili bulunmuştur (59). Sarılığa neden olduğu bilinen diğer spesifik enfeksiyonlar hepatobiliyer dalların enfeksiyonları, klostriyal enfeksiyon, tifo ateşi ve lejyonelladır.

Sarılık septisemi bulunan hastalarda izole biçimde ortaya çıkabilse de, sıklıkla kolestazın diğer belirtileriyle birlikte dir. Kolestazın temel klinik belirtisi de sarılık olduğu için, yayınlanmış literatürler öncelikle sarılık sendromu üzerinde yoğunlaşmıştır ve izole sarılığa karşı sarılıkla birlikte olan kolestazın gerçek insidansı ortaya koyamamıştır.

1.8.1.2. Patofizyoloji

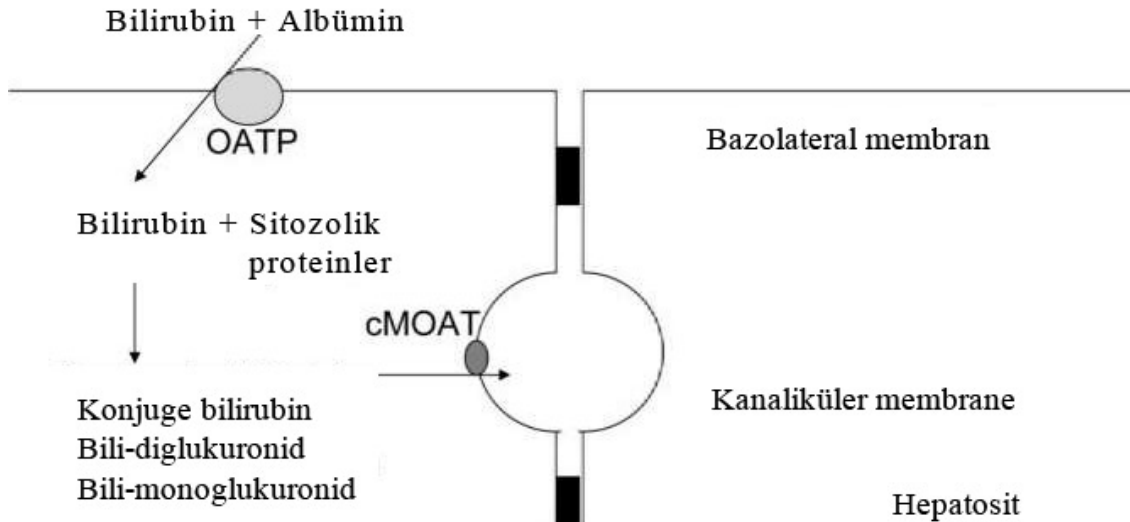
Sistemik enfeksiyonlarda ortaya çıkan sarılığın patogenezi birçok faktöre bağlıdır. Sarılık gelişimi, bilirubinin hepatositler tarafından işlenmesi sırasındaki bir bozukluğa ya da karaciğerin vücutta bilirubin birikmesine neden olan başka etkilerine bağlı olabilir. Bu süreçler, septik duruma ya da sepsis tedavisi için kullanılan çeşitli ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan hemoliz, hepatosellüler hasar ve kolestaz kaynaklı artmış bilirubin yükünü içerir. Sepsisli kişilerde gelişen sarılığın moleküler ve biyokimyasal mekanizmaları en iyi normal bilirubin metabolizması bağlamında öngörülebilir.

1.8.1.3. Normal Bilirubin Metabolizması

Bilirubin hemoproteinlerin hem parçasının yıkımındaki son üründür. İnsanlarda hemoproteinlerin yıkımıyla günde 4 mg bilirubin ortaya çıkmaktadır ve

bunların %80'i hemoglobin kaynaklıdır (60). Konjüge olmamış bilirubin yüksek oranda hidrofobik bir moleküldür ve plazmada albümine geri dönüşlü bir şekilde bağlanmış olarak bulunur. Bilirubin, hepatositlerin sinüzoidal, bazolateral membranlarında albüminden ayrılmakta ve Cl⁻ gibi inorganik anyonları gerektiren bir taşıyıcı-yönetimli süreçle geri alınmaktadır (61, 62). Hepatositlerin bazolateral membranlarında organik anyon taşıyıcı proteinler (OATPs) bulunmaktadır (63). Bilirubin taşınmasındaki rolleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır, ancak bilirubin OATPs substratı olduğu öngörülmektedir (64).

Bir hepatosit içine alındıktan sonra bilirubin, hücreden çıkışını önleyen bir sitozolik protein grubuna (esas olarak glutasyon S-transferazlar, GST) bağlanır. Hepatosit içinde bilirubin üridin difosfat-glukuroniltransferaz enzimi aracılığıyla monoglukuronidler ve diglukuronidlere konjüge olur (65). Bilirubin konjügasyonu, onu yüksek ölçüde hidrofobik bir molekülden safraya serbestlenebilen nispeten hidrofilik bir moleküle dönüştürür. Bilirubin glukuronidleri aynı zamanda yaygın olarak çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein (MRP2) olarak da adlandırılan kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcısı (cMOAT) isimli bir kanaliküler membran taşıyıcısıyla sert bir konsantrasyon gradyanına karşı koyarak safraya serbestlenir (66). Bu süreç bilirubin taşınmasının en önemli yönetim gücüdür ve karaciğer tarafından bilirubin atılımında hız-sınırlayıcı bir kademedir (Şekil 3) (67).



Şekil 3. Normal bilirubin metabolizması.

1.8.1.4. Sistemik Enfeksiyon Sırasında Bilirubin Metabolizması Bozuklukları

Sistemik enfeksiyon sırasında çeşitli mekanizmalar tek başına hiperbilirubinemiye neden olabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Sepsiste Hiperbilirubinemi Mekanizmaları

-
1. Hemoliz
 - a. Normal eritrositlerde
 - b. Enzim defektleri (G6PD) bulunan eritrositlerde
 - c. Enfeksiyona sekonder olarak eritrositlerde patolojik değişiklikler
 - d. İlaç kaynaklı hemoliz
 2. Hepatik disfonksiyon
 - a. Azalmış bilirubin alımı
 - b. Azalmış kanaliküler taşıma
 - c. Azalmış konjüge bilirubin temizlenmesi
 - d. Hepatik iskemi
 - i. Hipotansiyon
 - ii. Uzamış hipoksi
 - e. Hepatosellüler hasar (hafif reaktif hepatitten açık hepatosüller nekroza)
 3. Kolestaz
-

Bakteri enfeksiyonu durumunda hemoliz çok sayıda mekanizmayla ortaya çıkabilir. Bunlar (1) normal eritrositlerle ilişkili ve (2) altta yatan eritrosit defektleriyle ilişkili hemoliz mekanizmaları şeklinde sınıflandırılır (Tablo 4).

Tablo 4. Sepsiste Hemoliz Mekanizmaları

-
1. Normal eritrositler
 - A. Doğrudan hemolize neden olan enfeksiyonlar (örn. *Clostridium perfringens*)
 - B. İmmünolojik olarak yönetilen eritrosit hasarı
 - a. Soğuk agglutinin ile ilişkili hemolitik anemi
 - i. *Mycoplasma pneumoniae*
 - ii. *Lejyonella*
 - b. Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi
 - C. İlaç kaynaklı hemoliz
 - D. Transfüzyon reaksiyonları
 - E. Hipersplenizm
 2. Altta yatan eritrosit defektleri
 - A. Kalıtsal enzim eksikliği
 - B. Orak hücre hastalığı
 - C. Hemoglobinopatiler
-

Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere bağlı çeşitli ağır enfeksiyon biçimleri normal eritrositlerin hemoliziyle ilişkili olmuştur. Bu bakterilerden *Clostridium perfringens*, normal eritrositlere sahip kişilerde ağır, genellikle öldürücü hemolize neden olabilir (68). *Cl. perfringens*, eritrosit membranı lipoproteinleriyle reaksiyona girerek lisolesitin salgılanmasını sağlayan bir lesitinaz olan fosfolipaz C oluşturur ve sonuçta eritrosit membranlarında hemoliz oluşturacak şekilde lizis ortaya çıkar (69). Bu bakteri ayrıca membran proteinlerinin enzimatik çözünmesine neden olan proteolitik eksotoksinler de üretmektedir (70). Yaygın olarak normal eritrositlerde hemolize neden olan diğer enfeksiyonlar malarya ve babeziosis'tir (71). *Escherichia coli* enfeksiyonu periyodik olarak normal eritrositlerin hemolizine neden olabilir (72).

İmmünolojik olarak yönetilen eritrosit hasarı, sepsisli hastaların normal eritrositlerinde hemolitik anemi oluşturan diğer bir mekanizmadır. Toplumda, enfeksiyonlar otoimmün hemolitik anemi olgularının yaklaşık %8'ini ve çocuklarda bu tür olguların yaklaşık %27'sini oluşturmaktadır (73). İmmünolojik olarak yönetilen hemoliz 3 mekanizma aracılığıyla gelişebilir: eritrosit antijenlerini hedefleyen antikorlar (IgM veya IgG yönetimli), antijen/antikor kompleksleri ya da poliağlütinasyon. IgM antikorları intravasküler hemolizi arttırırken, IgG antikorları ekstravasküler hemolizi arttırırlar (73).

Çeşitli patojenler, örneğin, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Legionella* "soğuk agglütinin" ile ilişkili hemolitik anemiye neden olabilirler (73). Sıklıkla IgM'ler olan soğuk agglütininler, düşük sıcaklıklarda eritrositlere bağlanırlar, komplemanı sabitleyiciler ve intravasküler hemolize neden olurlar. Diğer yandan, IgG antikorları, örneğin paroksizmal soğuk hemoglobinürisindeki Donath-Landsteiner antikorları genellikle ekstravasküler hemolize neden olurlar. Bu durum üst solunum yolu enfeksiyonu sifiliz, varisella, Epstein-Barr, kızamık ve kabakulak gibi normalde sepsise neden olmayan çeşitli enfeksiyonlarla ilişkili olmuştur (73). Paroksizmal soğuk hemoglobinürisine bağlı hemoliz ve sarılık soğuk havada daha belirgin olabilir.

Alta yatan eritrosit defektleri bulunan kişilerde, hemoliz eşiği genellikle normal kişilerden daha düşüktür. Sepsisi de içeren çeşitli koşullarda artmış hemoliz eğilimiyle ilişkili yaygın bir defekt de glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD)

eksikliğidir. Çeşitli enfeksiyon tipleri ve antibiyotikler bu eksikliğe sahip hastalarda hemolitik anemiye neden olabilir. G-6-PD, oksijen radikali miktarının azaltılması açısından önemli olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenazın (NADPH) yenilenmesi için gereklidir. G-6-PD eksikliğinde eritrosit NADPH depoları azalır ve buna bağlı olarak oksidan-stres-yönetimli hücre hasarı eşiği düşer (74). Sepsis, sıklıkla oksidan stres ile birlikte ve bu durum özellikle oksidan-yönetimli hasar açısından düşük eşiğe sahip olanlarda hemolizi uyarabilir.

Artmış bilirubin yüküne ek olarak azalmış bilirubin alımı, intrahepatik işlem süreci ve kanaliküler atılım da enfeksiyon ile ilişkili sarılıkta önemli mekanizmalardır. Bu durum özellikle sepsiste oluşan konjüge hiperbilirubinemi ile desteklenmektedir. Birçok çalışmada sepsisin karaciğerdeki organik anyon taşıyıcılarının fonksiyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Tetrabromsülfotalein (BSP) sodyuma bağımlı taşıma sistemi ve bazolateral OATP aracılığıyla hepatositler tarafından alınır (64). Bilirubin, bu taşıma sistemi için öngörülen substrattır. Lipopolisakkarid (LPS) ile tedavi edilen hayvanlarda hepatik BSP alımının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. BSP, glutatyon ve sülfotokoliltaurin (SLCT), MRP2 aracılığıyla kanaliküler membrana atılmaktadır (64). Ayrıca glutatyon ve SLCT'nin kanaliküler taşınmasında da bir azalma söz konusudur ve bu durum MRP2 aktivitesinin azaldığını düşündürür.

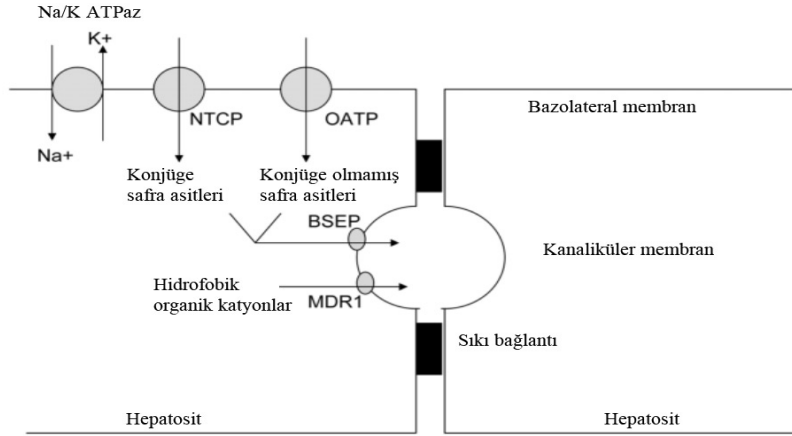
Bilirubin konjugasyonunun sepsisten önemli düzeyde etkilenmesi mümkün değildir, çünkü kandaki bilirubinin %60'ından fazlası konjügedir (61). Yine, sıçanlara endotoksin uygulandığı zaman konjüge bilirubinin temizlenmesi, konjüge olmamış bilirubin temizlenmesiyle aynı düzeyde olmuştur ve bu durum bilirubin konjugasyonunun bilirubin temizlenmesinde bozulmaya neden olmadığını düşündürmüştür (9). Bu bulgu endotoksine maruz kalan karaciğerlerde bilirubin konjugasyonu düzeyinin normal kontrollerden çok farklı olmadığı bulgusuyla desteklenmiştir (61).

1.8.2. Kolestaz

1.8.2.1 Normal Safra Asidi Akışı

Sepsiste kolestazın potansiyel mekanizmalarının ayrıntılarına inmeden önce safra asidi oluşumundaki kademelerin anlaşılması önemlidir (Şekil 4). Safra, safra

tuzlarının hepatic kanallara sekresyonuyla oluşan osmotik gradyanlarla su girişiyle üretilir. Safra tuzları bu boşluğa salgılanan temel eriyiktir ve safra akışı esas olarak safra tuzlarının hepatic kanallara sekresyonuyla oluşan osmotik güçler tarafından yönetilir. Bu durum aynı zamanda safra-tuzuna bağlı safra akışı olarak da bilinir ve başka eriyiklerle ilişkili osmotik güçlerle oluşan safra, safra-tuzundan bağımsız safra akışı olarak bilinir.



Şekil 4. Normal safra asidi akışı ve safra oluşumu.

Safra tuzları karaciğerde safra tuzlarının bağırsaktan geri emilimiyle oluşur. Safra asitleri, bağırsak emiliminin ardından karaciğere taşınır. Bazolateral (sinüzoidal) membranlardaki taşıma proteinleri aracılığıyla hepatositler tarafından alınırlar. Safra asitlerinin bu bazolateral taşınmasının temel aracısı, ATP'ye bağımlı olan Na-K-ATPaz pompasıdır ve dahili bir sodyum gradyanını korur. Bazolateral membranın önemli bir bileşenidir ve hepatic lobül boyunca Na-K-ATPaz pompaları saptanmıştır. Sodyum bağımlı taurokolat yardımcı taşıyıcısı (NTCP), konjüge safra tuzlarının plazmadan hepatosit içine alınmasında temel taşıyıcıdır (75). Konjüge olmamış safra tuzu kolat, organik iyon sülfobromoftalein (BSP) ve diğer lipofilik bileşikler primer olarak plazmadan hepatositlerin içine, organik anyon taşıyıcı proteinleri OATP 1, OATP 2, ve OATP 3 gibi sodyumdan bağımsız taşıma sistemleriyle taşınırlar (75).

Safra asitleri bazolateral membrandan kanaliküler membrana sitozolik taşıma proteinleriyle taşınırlar. Transsitozolik taşıma 2 temel yöntem aracılığıyla olur: (1) sitozolik proteinlere bağlanma ve apikal alanlara difüzyon (özellikle konjüge primer ve sekonder safra asitleri) ve (2) veziküler transitozis. Veziküler taşıma toplam safra

akışının çok küçük bir bölümünden sorumludur ve bu tip taşımının rolü belirgin değildir.

Safra tuzlarının biliyer kanallara geçişi safra oluşumunda hız-sınırlayıcı bir kademedir. Bu geçiş daha çok ATP'ye bağımlıdır ve konsantrasyon gradyanına karşı oluşur. Kanaliküler membran içinde birçok ATP'ye bağımlı taşıyıcı vardır. Bunlar arasında çoklu ilaç direnci ailesi ve safra tuzu atılım pompası (BSEP) bulunur. Konjüge safra tuzları safraya BSEP aracılığıyla salgılanırlar. Su ve inorganik iyonlar safraya sıkı bağlantılardan difüzyon yoluyla girerler ve bu bağlantılar safra tuzları için bir bariyer oluşturur, meydana gelen safranin Disse boşluğuna geri dönüşünü engellerler.

1.8.2.2. Enfeksiyonlarla İlişkili Kolestazın Mekanizmaları ve Aracıları

Karaciğer konak savunmalarının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Bir inflamatuvar aracı kaynağı olarak işlev görür ve bakteri ve endotoksinlerin sistemik dolaşımdan uzaklaştırılması açısından önemli bir bölgedir. Karaciğerin Kupffer hücreleri (KC'ler) retikuloendotelial sistemin (RES) sabit-doku makrofajlarının %80-%90'ını oluştururlar ve terminal olarak farklılaşmış makrofajları temsil ederler. KC'ler bakteriler, partiküller ve endotoksinleri (LPS) alırlar ve karaciğer hasarına katılan, tümör nekroz faktörü, interlökin 1 ve interlökin 6, süperoksitler, lizozomal enzimler, pro-koagülanlar ve trombosit aktive edici faktör gibi çok sayıda ürünü serbestleştirmek üzere uyarılırlar (61).

Pnömonokok pnömonisi, streptokok bakteriyemisi, salmonella enfeksiyonları (özellikle tifo ateşi) ve *Escherichia coli* bakteriyemisi bulunan erişkinlerde sistemik enfeksiyona biliyer tıkanıklık olmadan karaciğer hasarı eşlik edebilir (76). Bu hasar, hafif reaktif hepatitten açık hepatosellüler nekroza kadar değişebilir ve bakteriyemi uygun biçimde tedavi edildiğinde bu tablonun genellikle düzeldiği gösterilmiştir. Ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyon sırasında hepatosellüler hasar oluşumunun sık olmadığı kabul edilmektedir. Hepatik hasar mekanizması altta yatan enfeksiyona göre değişir ve genellikle bakteri tarafından hepatosellüler hasara neden olan belirsiz bir toksin üretilir (76).

Sepsiste hipotansiyon ya da uzun süreli hipoksi sonucunda iskemik karaciğer hasarı oluşabilir. Herpatik kan akışı sepsiste baskılanmıştır ve karaciğere kan akışı Kupffer hücre disfonksiyonu ve hepatosellüler hasar olacak şekilde azalmıştır (77).

Özellikle sentrizonal hücrelerde oksijen ve daha sonra reperfüzyondan oksijen türevi serbest radikaller dağılımının olmaması hepatosellüler hasara neden olur ve böylece karaciğerde sentrilobüler nekroz ortaya çıkabilir. Nekroz ve/veya apopitoz ile hepatosellüler hasarın yönetilmesi nitrik oksite (NO) bağlanmıştır. NO üretimi inhibisyonunun hem hepatosit nekrozu hem de apopitozda azalma sağlamasıyla septik hayvan modellerinde ortaya konulmuştur (78).

Endotokseminin altta yatan koşulları ve enfeksiyona yanıt olarak serbestleşen ürünler, sepsisteki kolestazın fizyopatolojisinde anahtar rol oynar. Kardiyak debi ve hepatik fonksiyonda artış olmasına rağmen, hepatosellüler fonksiyondaki azalmanın sepsis başlangıcından sonra erken dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (79). Sepsisteki hepatosellüler disfonksiyonun TNF- α ya da IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin serbestleşmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürür (79). Çeşitli araştırmalar sepsis ile ilişkili kolestazın ortaya çıkışında endotokseminin merkezi rolünü doğrulamıştır (80). Çoğu septisemi olgusunda karaciğerin doğrudan bakteri tarafından sarılması kolestaz ya da hepatik hasarın majör bir nedeni değildir. Çeşitli çalışmalar, LPS ya da sitokin uygulamasının ardından izole perfüzyon yapılmış sıçan karaciğerlerinde kalıpta nispi bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

TNF- α makrofajlar, endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri tarafından serbestlenen bir sitokindir ve endotoksinlerin sistemik etkilerinin primer aracısıdır. TNF- α antikorlarıyla immünizasyonun safra akışı ve safra tuzu atılımında endotoksin ile ilişkili azalmayı bloke etmesi bulgusuyla TNF- α endotoksin kaynaklı kolestaza dahil edilmiştir (81). LPS, TNF- α ve IL-1 β ve IL-6'nın tümünün bu etkileri yönettiği ve karaciğerde kolestaz artışına neden olduğu gösterilmiştir (82). Aktive Kupffer hücreleri tarafından serbestlenen prokoagülanlar mikrovasküler trombozu uyarırlar ve sonuçta endotoksin kaynaklı karaciğer hasarına neden olabilen dolaşım bozukluğuna yol açtıkları ileri sürülmüştür (80).

Endotoksemi safra asidi sentezi, sitozolik safra asidi taşınması ya da sıkı bağlantıların geçirgenliğini etkilemez (83). LPS ve sitokinler temel olarak hepatosit alımını ve safra asidi atılımını etkileyebilir. Endotoksemi safra asitlerinin (kolat, taurokolat ve kenodeoksikolat) ve organik anyonların (BSP ve sülfolitokolatın taurin konjugatı) bazolateral ve kanaliküler taşınmasını azaltır. Ayrıca LPS'nin membran proteinlerinin degradasyonunu da uyarabildiği ileri sürülmüştür.

Çeşitli çalışmalarda bazolateral membran Na-K-ATPaz aktivitesinin endotoksin uyarılı olarak inhibe olduğu gözlenmiştir (84). Endotoksin NTCP gibi bazolateral membranda Na-gradyanına bağımlı taşıyıcıların fonksiyonunda azalmaya neden olabilir. Ayrıca endotoksinin membran akışkanlığını da etkilediği gözlenmiştir ve bu endotoksin uygulaması sonrasında Na-K-ATPaz aktivitesinin azaltılmasına katılan mekanizma olabilir (85). TNF- α ve IL-1 β , hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel düzeyde NCTP ve BSEP taşıyıcılarının gen ekspresyonunu düzenlerler (Tablo 5).

Tablo 5. Sepsisteki Kolestaz Mekanizmaları

1.Safra asitlerinin bazolateral taşınmasında azalma

Bazolateral membran Na-K-ATPaz aktivitesinde inhibisyon

Bazolateral membran akışkanlığında azalma

Taşıyıcıların Down-regülasyonu

Azalmış NTCP fonksiyonu

2.Safra asitlerinin kanaliküler taşınmasında azalma

Taşıyıcıların Down-regülasyonu

Azalmış BSEP fonksiyonu

Azalmış MRP2 fonksiyonu

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Değerlendirme Komisyonluğu Başkanlığından Etik Kurul onayı alınarak, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde, birinci derece akrabalarından yazılı onamları alınan, yaşları 18-75 arasında değişen sepsis kriterleri taşıyan 10 hasta, kontrol grubu olarak sepsis kriterleri taşımayan 10 hasta alınmıştır.

Tüm olgulardan alınan kan örneklerinde IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeyi bakıldı.

Her hasta için üç gün boyunca günde bir kere APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Uzun Süreli Sağlık Durum Değerlendirmesi, APACHE)] ve SOFA [Sepsise Bağlı Organ Yetersizliği SKORU (Sepsis related Organ Failure Score)] bakıldı.

Kontrol grubuna dahil edilen hastalar, 4 erkek, 6 kadından oluşturuldu. Hastaların tamamı mekanik ventilatöre bağlı olup GKS'leri 4-11 arasındaydı. Hastaların 5'i iskemik serebrovasküler olay, 3'ü intraserebral kanama, 1'i akciğer ödemi, 1'i pulmoner emboli tanılarıyla yoğun bakım ünitemizde yatmaktaydılar.

Sepsis grubuna dahil edilen hastalar, 5 erkek, 5 kadından oluşturuldu. Hastaların tamamı mekanik ventilatöre bağlı olup GKS'leri 3-11 arasındaydı. Hastaların 4'ü iskemik serebrovasküler olay, 1'i intraserebral kanama, 3'ü intestinal perforasyon, 2'i aspirasyon pnomonisi tanılarıyla yoğun bakım ünitemizde yatmaktaydılar. Hastalarda gelişen sepsisin kaynakları ise; 5 üriner sepsis, 3 abdominal sepsis, 2 akciğer kaynaklı sepsis şeklindeydi.

2.1. Hasta Grupları

Grup I (Kontrol grubu) : ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine göre sepsis tanısı konmamış hastalar dahil edildi (n= 10). İlk kan alınma dönemi bazal dönem kabul edilerek, 0. (T₁) , 24. (T₂) , 48. (T₃) saatlerde alınan örneklerde IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin bakıldı. Yine aynı dönemlerde hastaların APACHE (Tablo 6) ve SOFA (Tablo 7) skorları belirlendi.

Grup II (Sepsis grubu): ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak sepsis tanısı konmuş hastalar dahil edilmiştir (n= 10). Bu grupta sepsis tanısının konduğu dönem bazal dönem kabul edilerek, 0. (T₁) , 24. (T₂), 48. (T₃) saatlerde alınan kan örneklerinden IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin bakıldı. Yine aynı dönemlerde hastaların APACHE (Tablo 6) ve SOFA (Tablo 7) skorları belirlendi.

Tablo 6. APACHE skoru

Isı (°C)	OAB (mmHg)	KAH (/dk)	Solumun Sayısı (/dk)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	PaO ₂ (FiO ₂ <50) (mmHg)	pH		
30-31-→3 puan	<49→4 puan	<49→4 puan	<5→4 puan	>52→4 puan	<55→4 puan	>7.7→4 puan		
32-33-→2 puan	50-59→2 puan	40-54→3 puan	6-9→2 puan	41-51.9→3 puan	55-60→3 puan	7.6-7.69→3 puan		
34-35.5→1 puan	70-109→0 puan	55-69→2 puan	10-11→1 puan	32-40.9→1 puan	61-70→1 puan	7.5-7.59→1 puan		
36-38.4→0 puan	110-129→2 puan	70-109→0 puan	12-24→0 puan	22-31.9→0 puan	>70→0 puan	7.33-7.49→0 puan		
38.5-38.9→1 puan	130-159→3 puan	110-139→2 puan	25-34→1 puan	18-21.9→2 puan		7.25-7.32→2 puan		
39-40.9→3 puan	>160→4 puan	140-179→3 puan	35-49→3 puan	15-17.9→3 puan		7.15-7.24→3 puan		
>41→4 puan		>180→4 puan	>50→4 puan	<15→4 puan		<7.15→4 puan		
Na ⁺² (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Hematokrit (%)	Lökosit (10 ³ /mm ³)	GKS	Yaş	Kreatinin (mg/dl)	Hastalığın Sınıflaması	
>180→4 puan	>7→4 puan	<20→4 puan	<1→4 puan	15→0 puan	8→7 puan	<44→0 puan	<6→2 puan	Elektif cerrahi geçiren→2 puan
160-179→3 puan	6-6.9→3 puan	20-29→2 puan	1-2.9→2 puan	14→1 puan	7→8 puan	45-54→2 puan	6-14→0 puan	Acil cerrahi geçiren→5 puan
155-159→2 puan	5.5-5.9→1 puan	30-45.9→0 puan	3-14.9→0 puan	13→2 puan	6→9 puan	55-64→3 puan	15-19→2 puan	Kronik Hastalık→5 puan
150-154→1 puan	3.5-5.4→0 puan	46-49.9→1 puan	15-19.9→1 puan	12→3 puan	5→10 puan	65-74→5 puan	20-34→3 puan	
130-149→0 puan	3-3.4→1 puan	50-59.9→2 puan	20-39.9→2 puan	11→4 puan	4→11 puan	>75→6 puan	>35→4 puan	
120-129→2 puan	2.5-2.9→2 puan	>60→4 puan	>40→4 puan	10→5 puan	3→12 puan			
111-119→3 puan	<2.5→4 puan			9→6 puan				
<110→4 puan								

Tablo 7. Sofa Skoru

Solum Sistem	Kardiyovasküler Sistem	Karaciğer	Koagulasyon	GKS	Renal
PaO ₂ /FiO ₂ <400mm/Hg +/- Solum Desteği → 1 puan	OAB<70 mmHg → 1 puan	Bilirubin= 1,2-1,9 →1 puan	Plt<150.000 /mm ³ →1 puan	13- 14 →1 puan	Cr=1,2- 1,9 →1 puan
PaO ₂ /FiO ₂ <300mm/Hg +/- Solum Desteği → 2 puan	< 5 mcg/kg/dk Dopamin/Dobutamin Desteği → 2 puan	Bilirubin= 2,0-5,9 →2 puan	Plt<100.000 /mm ³ →2 puan	10- 12 →2 puan	Cr=2,0- 3,4 →2 puan
PaO ₂ /FiO ₂ <200mm/Hg +Solum Desteği → 3 puan	> 5 mcg/kg/dk Dopamin/Dobutamin veya <0,1 mcg/kg/dk Adrenalin/Noradrenalin Desteği → 3 puan	Bilirubin= 6,0-11,9 →3 puan	Plt<50.000 /mm ³ →3 puan	6-9 →3 puan	Cr=3,5- 4,9 →3 puan
PaO ₂ /FiO ₂ <100mm/Hg Solum Desteği → 4 puan	>15 mcg/kg/dk Dopamin/Dobutamin veya >0,1 mcg/kg/dk Adrenalin/Noradrenalin Desteği → 4 puan	Bilirubin>12,0 →4 puan	Plt<20.000 /mm ³ →4 puan	<6 →4 puan	Cr>5 →4 puan

2.2. Biyokimyasal İnceleme

IL-6 ve IL-10 düzeyleri için alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edilerek, ayrıştırılan serumlar, sitokin analizleri yapılana kadar -80°C ısıda derin dondurucuda (-80 °C Ultra Low Freezer, U-57085, New Brunswide Scientific, USA) saklandı.

Serum sitokin düzeyleri ölçümü Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Dynsex (USA) tam otomatik ELISA cihazında Human IL-10, IL-6 kitleri (Invitrogen. California/USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi.

Kan bilirubin düzeyleri ölçümleri Rapidlab 348 (Siemens, Ireland) cihazı ile yapıldı. Sonuçlar mg/ml olarak belirlendi.

2.2. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Verilerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Chi-Square testi olguların yaşlarının gruplar arası değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

Verilerin grup içi karşılaştırmasında Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılmıştır. Gruplarda elde edilen veriler ortalama ± standart sapma (ortalama ± SD) olarak alındı. p <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Hastaların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8, Tablo 9).

Tablo 8. Yaşa Göre Gruplar Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

	GRUP I (n=10)	GRUP II (n=10)	p
Yaş (Yıl)			
Ortalama	65,5	60,2	0,49*
(min-max)	18-75	19-75	

Tablo 9. Cinsiyet Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı

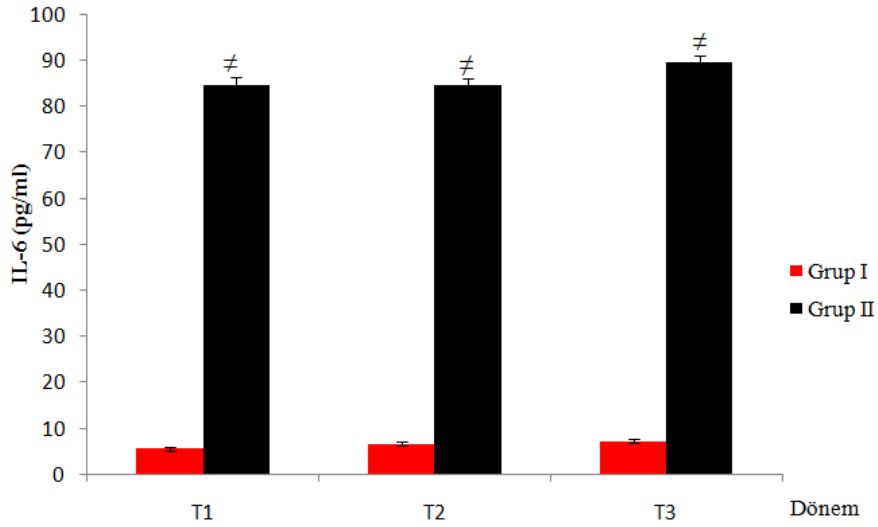
	GRUP I		GRUP II	
	n	%	n	%
Erkek	4	40	5	50
Kadın	6	60	5	50
Toplam	10	50	10	50

Hastalardaki IL-6 düzeyleri değerlendirildiğinde, sepsis grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında tüm dönemlerde belirgin olarak arttığı gözlemlendi (Şekil 5).

Tablo 10. Hastalardaki IL-6 Düzeyleri

	GRUP I (n=10)	GRUP II (n=10)	p
T₁	5,6±4	84,6±83,2	0,00*
T₂	6,7±4	84,5±82,7	0,00*
T₃	7,2±4,5	89,4±82,7	0,00*

*: $p<0.05$, gruplar arası karşılaştırıldığında.



≠ : p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında

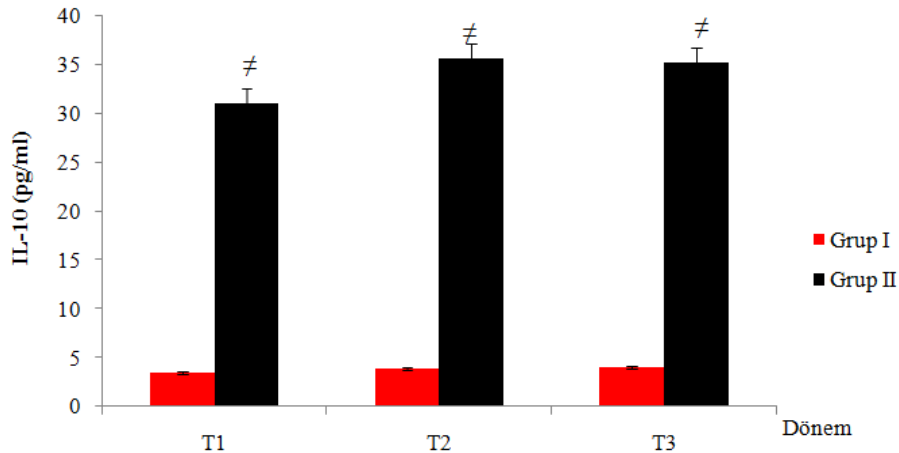
Şekil 5. Çalışmaya Alınan Hastaların IL-6 Düzeyleri (ort±SD)

Hastalardaki IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde, sepsis grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında tüm dönemlerde belirgin olarak arttığı gözlemlendi (Şekil 6).

Tablo 11. Hastalardaki IL-10 Düzeyleri

	GRUP I (n=10)	GRUP II (n=10)	p
T ₁	3,5±1,5	31±5,6	0,00*
T ₂	3,9±1,6	35,6±41,9	0,00*
T ₃	4±1,4	35,2±41,6	0,00*

*: p<0.05, gruplar arası karşılaştırıldığında.



≠ : p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında

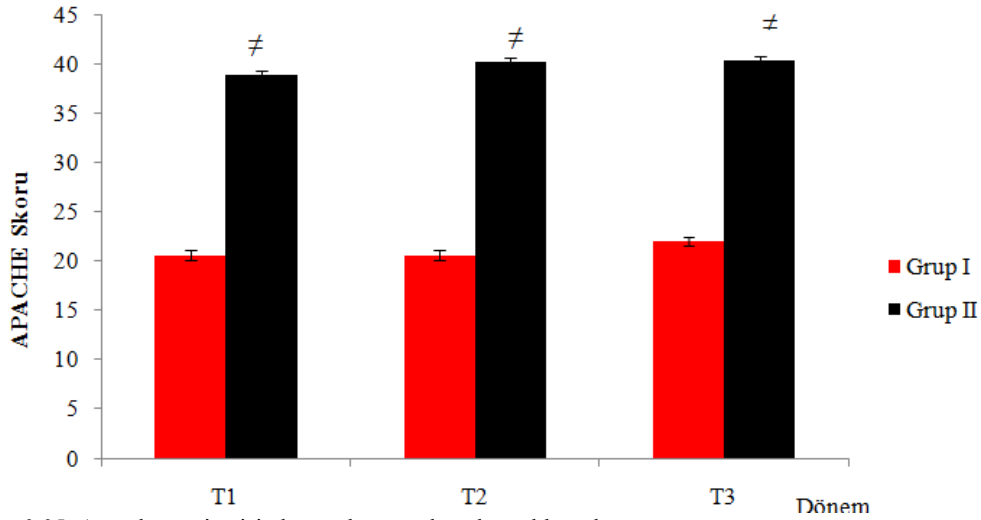
Şekil 6. Çalışmaya Alınan Hastaların IL-10 Düzeyleri (ort±SD)

Hastalardaki APACHE Skor düzeyleri değerlendirildiğinde, sepsis grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında tüm dönemlerde belirgin olarak arttığı gözlemlendi (Şekil 7).

Tablo 12. Hastalardaki APACHE Skor Düzeyleri

	GRUP I (n=10)	GRUP II (n=10)	p
T ₁	20,6±5,7	38,8±4,8	0,00*
T ₂	20,6±6	40,2±5,5	0,00*
T ₃	22±6,7	40,3±5	0,00*

*: p<0.05, gruplar arası karşılaştırıldığında.



≠ p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında

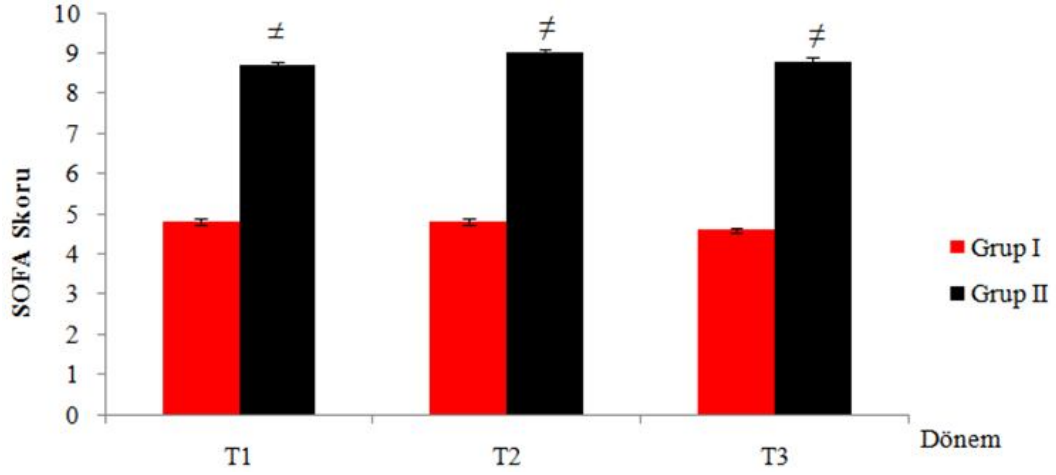
Şekil 7. Çalışmaya Alınan Hastaların APACHE Skor Düzeyleri (ort±SD)

Hastalardaki SOFA skor düzeyleri değerlendirildiğinde, sepsis grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında tüm dönemlerde belirgin olarak arttığı gözlemlendi (Şekil 8).

Tablo 13. Hastalardaki SOFA Skor Düzeyleri

	GRUP I (n=10)	GRUP II (n=10)	p
T ₁	4,8±0,6	8,7±0,7	0,00*
T ₂	4,8±0,4	9±0,5	0,00*
T ₃	4,6±0,7	8,8±0,6	0,00*

*: p<0.05, gruplar arası karşılaştırıldığında.



≠ : p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında

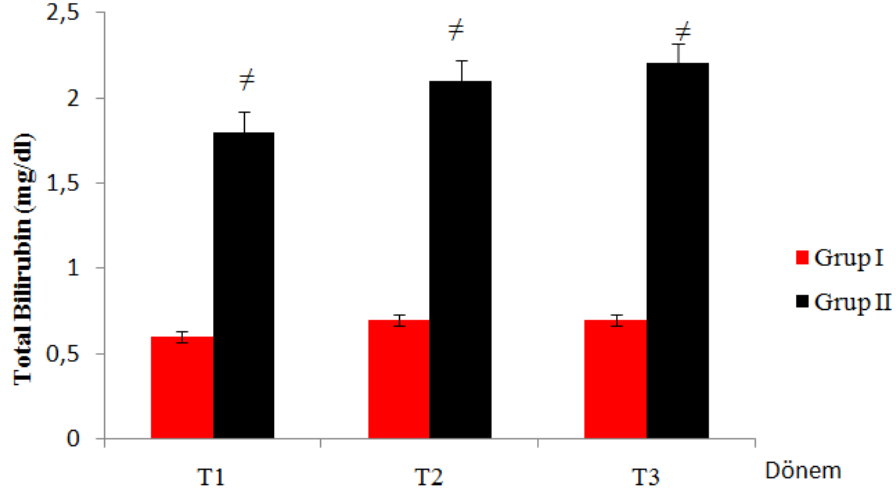
Şekil 8. Çalışmaya Alınan Hastaların SOFA Skor Düzeyleri (ort±SD)

Hastalardaki Total Bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeyleri değerlendirildiğinde, sepsis grubunda kontrol grubuna göre tüm dönemlerde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05) (Şekil 9, 10, 11).

Tablo 14. Hastalardaki Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirekt Bilirubin Düzeyleri

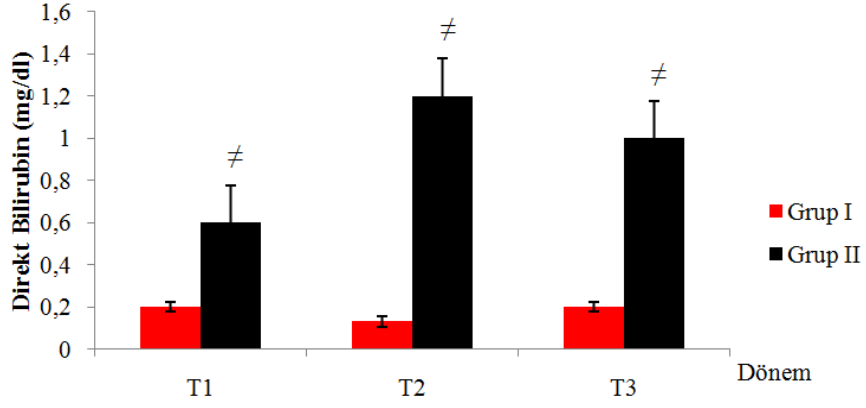
		GRUP I (n=10)	GRUP II (n=10)	P
Total Bilirubin	T₁	0,6±0,2	1,8±0,4	0,00*
	T₂	0,7±0,3	2,1±0,8	0,00*
	T₃	0,7±0,2	2,2±1	0,00*
Direkt Bilirubin	T₁	0,2±0,1	0,6±0,3	0,00*
	T₂	0,13±0,1	1,2±0,8	0,00*
	T₃	0,2±0,19	1±0,6	0,00*
İndirekt Bilirubin	T₁	0,4±0,2	1,2±0,3	0,00*
	T₂	0,6±0,3	1±0,3	0,00*
	T₃	0,4±0,3	1,2±0,5	0,00*

*: p<0.05, gruplar arası karşılaştırıldığında.



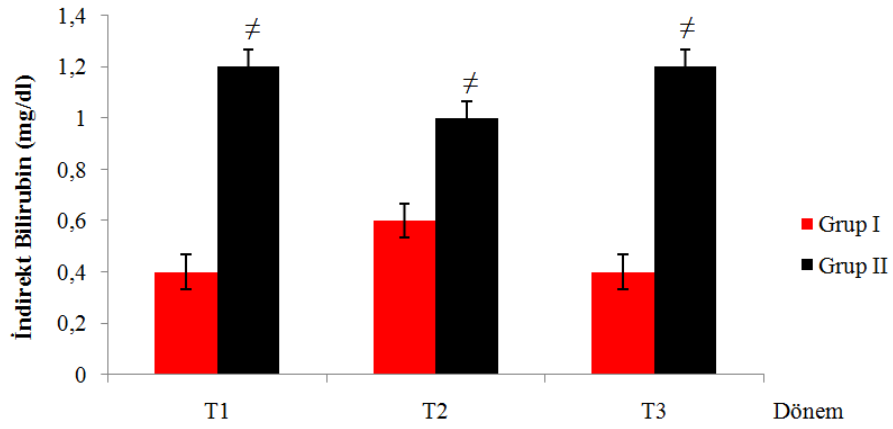
≠ : p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında

Şekil 9. Çalışmaya Alınan Hastaların Total Bilirubin Düzeyleri (ort±SD)



≠ : p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında.

Şekil 10. Çalışmaya Alınan Hastaların Direkt Bilirubin Düzeyleri (ort±SD)



≠ : p<0.05. Aynı dönem içerisinde gruplar arası karşılaştırıldığında.

Şekil 11. Çalışmaya Alınan Hastaların İndirekt Bilirubin Düzeyleri (ort±SD)

4. TARTIŞMA

Sepsisin semptom ve bulguları özgün değildir. Lökosit sayısı, bakteriyel antijenlerin kan ve vücut sıvısında gösterilmesi klinik tanıyı destekleyen, ancak sepsise spesifik olmayan bulgulardır. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında pozitif kan kültürüdür. Ancak kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerden mikroorganizmaların izolasyonu gecikmekte ve çoğu zaman da etken izole edilememektedir (86). Tanı ve tedaviye yanıtın izlemindeki yetersizlik özellikle SIRS ve sepsis gibi erken tanının çok önemli olduğu ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi gereken olgularda, tanı konduktan sonra tedavi modellerinin değiştirilmesini gerektiren kritik hasta gruplarında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sepsisin progresyonunun durdurulması ve başarıyla tedavi edilebilmesi, erken tanı ile zamanında ve uygun verilen antibiyotik tedavisine bağlıdır. Sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, gereksiz tedaviden kaçınmak ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

Bu bilgiler ışığında, günümüzde hasta takibinde kullanılan rutin parametrelerin SIRS, sepsis, septik şok ve MODS gibi klinik tabloların erken tanısı ve tedavi sürecinde yeri önemlidir. Eğer bu parametreler kullanılarak sepsisli hastalarda erken tanı konulabilirse, reversibl dönemde bu klinik tablolar anlaşılabilirse yapılabilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile hastaların morbidite veya mortalite oranlarında belirgin iyileşmeler elde edilebilecektir.

Biz de SIRS'tan ciddi sepsise ilerleyen dinamik süreci rutinde sık kullanılan bir parametre olan bilirubin düzeyi ile ortaya koyabilmek amacıyla için bu çalışmayı planladık. Çalışmamız ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak sepsis tanısı almış 10 hasta ve sepsis tanısı almamış 10 hastadan alınan kan örneklerinde, IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeyleri, APACHE ve SOFA skorlarını değerlendirdik. Sonuç olarak IL-6, IL-10, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeylerinin sepsis grubunda kontrol grubuna göre tüm dönemlerde belirgin olarak arttığını ve bu artışın APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik gösterdiğini gözlemledik.

Panacek ve ark. (87) 15 prospektif randomize çalışmadan elde ettikleri verilere dayalı çalışmalarında, hastalardaki yüksek IL-6 düzeylerinin sepsisli

hastalarda mortaliteyi %50-100 oranında arttırdığını tespit etmiş olup bu artışı hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda IL-6'nın nötralizasyonu mortaliteyi bazen artırmış bazen de azaltmıştır. Hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar etkileri olduğundan IL-6 sepsiste bir alarm hormonudur. IL-6 otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptir. T lenfositleri aktive eder. ACTH salınımını uyarır, koagülasyonu artırır, hematopoezi ve akut faz cevabını uyarır. IL-6'nın esas görevi akut faz yanıtını artırmak gibi gözükse de aynı zamanda IL-1 reseptör antagonistinin salınımını artırarak çözümler TNF- α reseptörünün salınımını uyarır. Bireyler arasında farklar olabilmesi ile birlikte yüksek IL-6 konsantrasyonu çoğunlukla hastalıkta kötü gidişle ilişkilidir (87). Çalışmamızda IL-6 düzeyleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında sepsis grubunda kontrol grubuna göre tüm dönemlerde belirgin olarak yüksek olduklarını saptadık. IL-6 düzeylerindeki bu artışın APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi, Panacek ve ark. (87) çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde sepsiste kötü gidişle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Leon ve ark. (88) Çekum ligasyonu ve delinmesi ile deneysel abdominal sepsis oluşturdukları farelerde yapmış oldukları çalışmada, IL-6 ve TNF- α 'nın sepsiste sağkalım ve termoregülasyon üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda ilk 24 saatte IL-6'nın hipertermi, TNF- α 'nın hipotermi oluşturdukları, her iki sitokin de sepsiste sağkalımı olumsuz yönde etkiledikleri ortaya konmuştur. Çalışmamızda sitokinlerin termoregülasyon üzerine etkileri incelenmemiş olup, IL-6'nın sepsis grubundaki belirgin yüksekliğinin APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi Leon ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan çalışmasının kliniğe yansması olarak kabul edilebilir.

De Bont ve ark. (89) yenidoğan ünitesinde yatmakta olan 10 sepsisli, 22 sağlıklı yenidoğanda yapmış oldukları klinik çalışmada hastalardan alınan kan örneklerinden TNF- α , IL-6, IL-1 β çalışmışlar. 12. saatte IL-6'da daha belirgin olmakla beraber tüm sitokin düzeylerinde artış saptanmış. Sonuç olarak IL-6'nın neonatal sepsisin erken tanısında önemli bir parametre olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamız, erişkin sepsiste neonatal sepsiste olduğu gibi benzer şekilde IL-6'nın önemini göstermiştir.

Fioretto ve ark. (90) 28 gün-14 yaş arası sepsisli çocuklarda erken tanıda prokalsitonin ile IL-6'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında 12. Saatte IL-6'nın prokalsitonine göre daha belirgin olarak arttığını gözlemlemişler. Çalışmamızda 24 saat aralıklarla baktığımız IL-6 düzeyinin tüm dönemlerde belirgin olarak arttığını saptadık. Bu artışın Fioretto ark. çalışmalarında belirttikleri üzere sepsis erken tanısında bize yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Tschaikowsky ve ark. (91) postoperatif sepsis gelişmiş hastalarda IL-6 ve CRP düzeylerinin 28 günlük süreçte mortalite ile korelasyonlarını araştırdıkları çalışmalarında, mortalite ile sonuçlanan olgularda ilk gün daha belirgin olmak üzere, IL-6'nın CRP'ye oranla daha yüksek olduğunu saptamışlar. Çalışmamızda mortalite ile ilgili herhangi bir parametre incelenmemiş olmakla beraber sepsisli hastalarda gözlediğimiz belirgin IL-6 düzeyinin tüm dönemlerde APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi, IL-6'ı sepsiste kötü prognozla ilişkilendirmemize neden oldu.

İnterlökin 10 Th2 grubu bir sitokindir. İnsan çalışmalarında IL-10 düzeyindeki artışın sepsisin şiddeti ve olası şok gelişimi açısından bir belirleyici olduğu düşünülmektedir. IL-10'un proinflamatuvar yanıtı yeterince kontrol edememesi sepsiste prognozu kötüleştirir. IL-10 bu proinflamatuvar yanıtı kontrol altında tutabilirse çoklu organ yetmezliğinin neden olduğu morbidite ve mortalite oranı azalır. IL-10'un bakteriyel sepsisteki tedavi edici olası yararı hakkında ise bilgiler çelişkilidir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda IL-10 ile yapılan tedavinin sağ kalımı artırdığı gözlenmiştir (92). Çalışmamızda IL-10'un sepsis grubunda kontrol grubuna oranla belirgin şekilde artması ve bu artışın APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi, IL-10'un sepsiste prognozu belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. Fakat çalışmamızın klinik çalışma olması, sepsiste erken tanı ve prognoz ile ilişkili olması, sepsiste uygulanan deneysel tedavi yaklaşımlarına yönelik fikir vermemektedir.

Stanilova ve ark. (93) yoğun bakımda yatmakta olan sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmalarında, periferik kan mononükleer hücreler ile oluşturulan hücre kültürüne LPS, C3 bağımlı glikoprotein, mitojen, deksametazon uygulanmış ve uygulama sonrasında IL-6, IL-10, IL-12 düzeylerine bakılmıştır. IL-10 düzeyinin ilk 24 saatte azalması, sonrasında uygulanan mitojen stimülasyonu sonrası 48. saatte sağ

kalım görülmeyen hücrelerde artmış olması, IL-10'un sepsiste prognostik faktör olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda ise IL-10 düzeyinde ilk 48 saatlik dönemde sepsis grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması, sepsisin ilk 24 saatlik dönemi için Stanilova ve ark. çalışmasıyla çelişmektedir. Buna rağmen IL-10'un sepsis grubundaki belirgin yüksekliğinin APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi sepsiste prognozu göstermesi açısından fikir vermektedir.

Oberholzer ve ark. (94) tarafından 28 ciddi sepsisli hasta üzerinde yapılan prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli bir araştırmada alınan kan örneklerinde IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , protein C, prokalsitonin düzeyleri araştırılmış, APACHE ve MOD fizyolojik skorları bakılmıştır. TNF- α ile IL-10'un plazma düzeyleri ile APACHE ve MOD fizyolojik skorlarının ileri derecede korelasyon gösterdiği ve plazma IL-6 konsantrasyonunun yaşamı gösteren prediktif değer olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda sepsis grubundaki IL-10, IL-6 düzeylerindeki yüksekliğin APACHE ve SOFA skorlarıyla korelasyon göstermesi Oberholzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile paralellik halinde olup sepsisin erken tanısında ve prognozunda önemli bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz.

Yeh ve ark. (95) yanığa bağlı gelişen sepsisli hastalarda TGF- β ve IL-10'un mortalite ile korelasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, IL-10'un mortalite gözlenen olgularda belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Biz, çalışmamızda mortalite ile ilgili herhangi bir incelemede bulunmadık. Fakat, sepsisli hastalarda gözlediğimiz IL-10 yüksekliğinin APACHE ve SOFA skorlarıyla korele oluşu, IL-10'un sepsiste kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Yoğun bakım hastalarında temel olarak hayatta kalma ve organ yetmezliğini belirleyen skorlama sistemleri kullanılmaktadır. 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru tüm dünyada kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur, revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı verileri kullanmaktadır. Yüksek skorlar mortalite hızı ile çok iyi korelasyon göstermektedir. SOFA 1994 yılında geliştirilmiş organ yetersizlik değerlendirme skorudur, her organ sistem fonksiyonu için 0 ila 4 arasında puanlama yaparak ve altı sistemi değerlendirerek çoklu organ yetmezliği sendromunda (MODS) ölüm ihtimalini belirtmektedir. (52, 53) Bu skorlama sistemleri yoğun bakım hastalarında hayatta kalmayı tahmin etmede dünya tarafından

kabul görmüş skorlama sistemleridir. Bizim çalışmamızda APACHE skorlama sisteminde kullanılmayan bir parametre olan bilirubin saptadığımız APACHE skorlarıyla paralellik göstermesinin, daha ileri çalışmalarla desteklenerek gelecekte prognozu gösteren skorlama sistemlerinin bir parçası olabileceği düşüncesindeyiz.

Hebert ve ark. (96) MOF skoru ile 30 günlük süreçte sepsis prognozunu belirlemek üzerine yaptıkları çalışmada başlıca sonuç ölçümü olarak sağ kalıma odaklanmışlardır. Tüm hastalar için nihai sonuç ölçümü sağkalım olmakla birlikte, Yoğun Bakım Ünitesi tedavisinin tek sonuç ölçümü ölüm değildir. Çalışmamızda sepsis grubunda kontrol grubuna göre APACHE skorlarının belirgin olarak artmış bulduk. Bu artış bize sepsis prognozu ile ilgili fikir vermesine karşın, çalışmamızın sepsis erken döneminde sınırlı kalışı, mortalite skorlarına bakmamış olmamız bize sepsisin ileri dönemleri ve sepsiste mortalite ile ilgili fikir vermemektedir.

Franson ve ark. (97) intraabdominal enfeksiyonu olan 19 hastada yaptıkları çalışmalarında septik şokta total bilirubin düzeyinin 12. Saatte belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil ettikleri hastalarda primer hepatobiliyer hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hiperbilirubineminin septik şok gibi oldukça ölümcül seyreden bir hastalık grubunda yüksek olması prognoz ile ilişkili olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır. Bizde çalışmamızda özellikle primer karaciğer veya biliyer hastalığı olmayan hastaları tercih ederek sepsis ile hiperbilirubineminin ilişkisini objektif şekilde göstermeye çalıştık. Ayrıca çalışmamızda sepsis grubundaki belirgin hiperbilirubineminin APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi, hiperbilirubinemi ile sepsis prognozu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Roelofsen ve ark. (61) deneysel sepsis modeli oluşturdukları deneklerde bilirubin taşınmasını incelemişlerdir. Bu çalışmada, endotoksemiye uyarmak amacıyla sıçanlara intravenöz olarak LPS enjekte edilmiştir. İnfüzyondan 18 saat sonra bilirubin ve diğer bir organik asit taurokolatın taşınması incelenmiştir. Kontrol grubu deneklerle karşılaştırıldığında endotoksemik deneklerde bilirubin sinüzoidal alımı, hepatik içeriği ve kanaliküler atılımının tümünün azaldığı gözlenmiştir. Benzer şekilde endotoksine maruz kalmış karaciğerlerde bilirubin sabit durum eliminasyonunda da %50 azalma gözlenmiştir. Çalışmamız da deneysel sepsis modellerinde gözlenen hiperbilirubineminin klinik bir yansıması şeklinde olup, ilk

24 saatte artışı gözlediğimiz hiperbilirubineminin sepsis erken tanısında bize yol göstereceğini düşündürmektedir.

Minetti ve ark. (98) yapmış olduğu laboratuvar çalışmasında fizyolojik bilirubin düzeyleri potent bir antioksidan olarak kabul edilse bile, giderek artan sayıda kanıtın yüksek konsantrasyonlardaki bilirubin hastalık sürecinde aktif bir katılımcı olabileceğini göstermiştir. Kandaki bilirubin eritrositlerin hücre lizisine neden olabilir. Yüksek bilirubin düzeyi oksidatif stresi uyarak hücre sağkalımını azaltabilir. Bilirubin, kültür hücrelerinde apoptozu artırır. Bilirubin ayrıca enflamatuvar yanıtta da neden olabilir ki bu yanıt hücreler eşzamanlı olarak lipopolisakkaride maruz kaldıklarında daha da artar.

Boekhorst ve ark. (77) tarafından yapılan geriye dönük bir çalışmada, YBÜ'de çeşitli nedenlerden ötürü yatmış olan 86 hastada sarılığın mortalite üzerine etkileri incelenmiş. YBÜ'de sarılık gelişiminin zayıf bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum, başlatıcı faktörün tanısındaki bir gecikmeye bağlı olabilir. Eğer altta yatan süreç saptanır ve zamanında uygun bir şekilde tedavi edilirse prognoz genellikle iyidir. Bilindiği üzere sepsis sürecinde meydana gelen kolestaz ile sarılık oluşmaktadır. Sarılığa sebep olan son derece önemli bir faktör olan sepsisin erken dönemde tanınması ve tedavisi ile yüksek mortalitenin önü alınmış olacaktır.

Schwartz ve ark. (99) ARDS sonrası gelişen 12 sepsisli hastanın, 8 sepsis gelişmemiş hasta ile karaciğer fonksiyonlarını karşılaştırdıkları çalışmasında elde ettikleri sonuçlara göre, hiperbilirubinemin sepsis hastalarında daha kötü sağ kalımla ilişkili olduğu ve bu hastalarda 1 haftalık dönem sonrası mortalitenin arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda sepsisli hastalarda gözlediğimiz hiperbilirubineminin, APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi Scwartz ve ark. (99) çalışmalarını desteklemektedir.

Zhai ve ark. (100) ARDS'ye bağlı sepsis gelişen 1006 hastanın 28 gün boyunca karaciğer fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında Yoğun Bakım Ünitesinde daha yüksek bilirubin düzeyinin sepsiste kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunun yanında, bu çalışma sepsis gelişiminde serum bilirubin düzeylerinin özellikle klinik faktörlerden etkilendiğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamız da sepsis prognozu açısından bu çalışmayla paralellik göstermekte olup çalışmanın sonucunu etkileyebilecek klinik faktörler ekarte edilmiştir.

Field ve ark. (101) cerrahi yoğun bakım ünitesindeki hiperbilirubinemili hastalarda enfeksiyon oranlarını araştırdıkları retrospektif çalışmalarında hiperbilirubineminin hastaları enfeksiyona duyarlı hale getirdiğini saptamışlar, bu durum hiperbilirubinemili Yoğun Bakım Ünitesi hastalarında enfeksiyona karşı daha ihtiyatlı olma ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda sepsis grubunda bilirubin düzeylerinin kontrol grubuna oranla tüm dönemlerde belirgin yüksek olması Field ve ark. (101) alışmasında ki hiperbilirubinemi enfeksiyona duyarlılık ilişkisine paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda sonuç olarak, sepsisin erken döneminde bilirubin düzeylerinin belirgin olarak artışı ve bu artışın APACHE ve SOFA skorlarıyla paralellik göstermesi bu parametrelerin sepsiste erken tanıyı ve prognozu öngörmeye kullanılabileceği ancak bu konuda çok merkezli ve yüksek hasta sayısı içeren daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği düşünölmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Çağatay A. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. ANKEM Dergisi 2006; 20: 43-46.
2. Heyland DK, Hopman V, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long term health related quality of life in survivors of sepsis. Crit Care Med 2000; 289: 3599-3605.
3. Raghavan M, Marik PE. Management of sepsis during the early 'golden hours'. J Emerg Med 2006; 31: 185-199.
4. Amura CR, Silverstein R, Morrison DC. Mechanisms involved in the pathogenesis of sepsis are not necessarily reflected by in vitro cell activation studies. Infect Immun 1998; 66: 5372–5378.
5. Jacob EW, Maria KD, McDonald M, Simon J, Aasen A, Thiemermann C. Peptidoglycan and lipoteichoic acid in gram-positive bacterial sepsis: receptors, signal transduction biological effects, and synergism. Shock, 2003; 20: 402–414.
6. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock current pathogenetic concepts from a clinical perspective. Med Sci Monit 2005; 11: 76-85.
7. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 256-263.
8. Holub M, Kluckova Z, Beneda B. Changes in lymphocytes subpopulations and CD3/DR expression in sepsis. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 657-660.
9. Adrie CH, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. Intensiv Med 1999; 36: 419-428.
10. Daniel G, Remick M. Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol 2007; 170: 1435–1444.

11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.
12. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27: 3-9.
13. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: What is in a name or an acronym? Shock 2006; 26: 438-449.
14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256.
15. İskit A. Enfeksiyon, enflamasyon ve çoklu organ hasarı. The ICU Book Türkçe, 3. baskı. Yorgancı K, (çeviri editörü), Ankara: Palme Yayıncılık, 2009: 737-745.
16. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2000; 26: 148-152.
17. Angus D, Burgner D, Wunderink R, Mira J, Gerlach H, Wiedermann J. The PIRO concept: P is for predisposition. Critical Care 2003, 7: 248-251.
18. Mizuta M, Linkin D, Nachamkin I, Fishman N, Mark G. Identification of optimal combinations for empirical dual antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection: Potential role of a combination antibiogram. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 413-415.
19. Aygün G. Sepsis ve septik şok. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumda edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi 2002; 31: 131-140.
20. Zarakolu P, Akova M. Sepsiste antimikrobiyal tedavi. Yoğun Bakım Dergisi 2005; 5: 103-108.

21. Doğanay M. Sepsis. Willke A, Doğanay M. (edit6rler). Enfeksiyon Hastalıkları, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: 877-897.
22. Jones M, Karlowsky JA, Draghi D, Thornsberry C, Sahm D, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrobial Agents* 2003; 22; 406-419.
23. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 1999; 340: 207-214.
24. Doğanay M. Sepsis: Yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1996; 1: 3-4.
25. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112; 235-243.
26. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infection. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2-11.
27. Van Gorp ECM, Suharti C, ten Cate H, Dolmans V, Meer V, Brandjes M. Infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis* 1999; 180:176-186.
28. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992; 101: 816-822.
29. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker M, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *Clin Invest*, 1985; 76: 1539-1553.
30. Dunn DL. Role of endotoxin and host cytokines in septic shock. *Chest* 1991; 100; 164-168.

31. Bourboulis E, Routsis C, Plachouras D, Markaki V, Raftogiannis M, Zerkavis D. Early apoptosis of blood monocytes in the septic host: is it a mechanism of protection in the event of septic shock? *Critical Care* 2006; 10: 3-4.
32. Dockrell DH. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases. *J Infect* 2001; 42: 227-234.
33. Hotchkiss R, Tinsley KW, Hui J, Chang K, Swanson P, Drewry A, et al. p53-dependent and independent pathways of apoptotic cell death in sepsis. *Immun* 2000; 164: 3675–3680.
34. Opal SM, Vera A, DePalo M. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172.
35. O'Dwyer JM, Mankan AK, Stordeur P. The occurrence of severe sepsis and septic shock are related to distinct patterns of cytokine gene expression. *Shock* 2006; 26: 544-550.
36. Van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphism in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26: 98-102.
37. Bojorquez L, Gustavo D, Gustavo T. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Archi Med Res* 2004; 35: 465-479.
38. Levy RJ, Deutschman CS. Cytochrome C oxidase dysfunction in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 9.
39. Trager K, Leverve X, Radermacher P. Metabolism in sepsis and metabolic effects of drug therapy. *Advances in Sepsis* 2003; 2: 118-126.
40. Povoas P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-243.
41. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.

42. Reyes CS, Munoz FG, Reyes D, Gonzales G. Role of cytokines (interleukin-1 β , 6, 8, tumor necrosis factor- α , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 221-227.
43. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell coun in critically ill patients with nosocomial gram positive vs. gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 106-112.
44. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock* 2003; 20: 420- 426.
45. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyi ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 83-89.
46. Becker K, Snider M, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-952.
47. Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin-a new marker of severe infection and sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 145-146.
48. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117.
49. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 61-73.
50. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002; 30: 58-63.
51. Yoshihisa T, Oda S, Nakamura M, Watanabe K, Kuwaki T, Moriguchi T, et al. Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock* 2007; 28: 549-553.

52. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin* 2000; 16: 353-366.
53. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP. APACHE acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
54. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
55. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1636.
56. Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
57. Moreno R, Vincent JL, Matos R. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999; 25: 686-696.
58. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
59. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 465-475.
60. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69: 299-304.
61. Roelofsen H, Van Der Veere C, Ottenhoff R, Schoemaker B, Jansen PL. Decreased bilirubin transport in the perfused liver of endotoxemic rats. *Gastroenterology* 1994; 107: 1075-1084.

62. Zucker SD, Storch J, Zeidel L, Gollan JL. Mechanism of the spontaneous transfer of unconjugated bilirubin between small unilamellar phosphatidylcholine vesicles. *Biochemistry* 1992; 31: 3184-3192.
63. Moseley R. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 94-95.
64. Bolder U, Ton-Nu H-T, Schteingart C, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: Impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997; 112: 214-215.
65. Jansen PL, Mulder GJ, Burchell B, Bock KW. New developments in glucuronidation research: report of a workshop on "glucuronidation, its role in health and disease." *Hepatology* 1992; 15: 532-544.
66. Moseley RH. Sepsis-associated jaundice-comments. *Hepatology* 1996; 24: 969-970.
67. Gerloff T, Steiger B, Hagenbuch B, Madon J, Landmann L, Roth J. The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem* 1998; 273:10046-10050.
68. Batge B, Filejski W, Kurowski V, Kluter H, Djonlagic H. Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment. *Intensive Care Med* 1992; 18: 488-490.
69. Marks PW, Rosenthal DS. Hematologic manifestations of systemic disease; infection, chronic inflammation, and cancer. Hoffman R, Benz E, Shatill S, Furie B, Cohen H, Silberstein L (eds). *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005; 2573-2584.
70. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3636.
71. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2599-2606.
72. Shander A. Anemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004; 20: 159-178.

73. Berkowitz FE. Hemolysis and infection: categories and mechanisms of their interrelationship. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1151-1162.
74. Mas M, Taşçı İ. Kolestaz. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A (editörler). *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, 1. Baskı. Ankara: MN Medical & Nobel, 2007; 531-559.
75. Trauner M. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-1227.
76. Ballas M, Giron J. Reversible hepatitis with *Hemophilus influenzae* sepsis. *N Y State J Med* 1982;1063-1065.
77. Boekhorst T, Urlus M, Doesburg W, Yap S, Goris R. Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. *J Hepatol* 1988; 7: 111-117.
78. Nadler E, Dickinson E, Beer-Stolz D, Alber SM, Watkins SC, Pratt DW. Scavenging nitric oxide reduces hepatocellular injury after endotoxin challenge. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 173-181.
79. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatocellular dysfunction occurs earlier than the onset of hyperdynamic circulation during sepsis. *Shock* 1995; 3: 21-26.
80. Nolan J. Intestinal endotoxins as mediators of hepatic injury an idea whose time has come again. *Hepatology* 1989; 10: 887-891.
81. Whiting J, Green R, Rosenbluth A, Gollan J. Tumor necrosis factor-alpha decreases hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis. *Hepatology* 1995; 22: 1273-1278.
82. Green R, Beier D, Gollan J. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology* 1996; 111: 193-198.

83. Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997;112: 214-225.
84. Moseley RH, Wang W, Takeda H, Lown K, Shick L, Ananthanarayanan M. Effect of endotoxin on bile acid transport in rat liver: a potential model for sepsis-associated cholestasis. *Am J Physiol* 1996; 271:137-146.
85. Salgia R, Becker J, Sayeed M. Altered membrane fluidity in rat hepatocytes during endotoxic shock. *Mol Cell Biochem* 1993; 121: 143-148.
86. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock*, 2009; 31: 586-591.
87. Panacek E, Kaul M. IL6 as a marker of excessive TNF- α activity in sepsis. *Sepsis* 1999; 3: 65-73.
88. Leon LR, Andrew A, Matthew JK. Role of IL-6 and TNF in thermoregulation and survival during sepsis in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 275: 269-277.
89. De Bont A, Martens J, Van Raan G, Samson W, Fetter A. Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1 β and Interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; 33: 379-382.
90. Fioretto JR, Joelma G, Cilmery S, Mario F, Rossano C, Sandra MQ. Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine* 2008; 43: 160-164.
91. Tetschikowsky K, Hedwig-Geissing M, Giovanni G, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26; 54-64.

92. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
93. Stanilova SA, Karakolev ZT, Dimov GS, Dobрева ZG, Miteva LD, Slavov ES, et al. High interleukin 12 and low interleukin 10 production after in vitro stimulation detected in sepsis survivors. *Intensive Care Med* 2005; 31: 401-407.
94. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL. Plasma cytokine measurement augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005; 23: 488-493.
95. Yeh FL, Shen HD, Fang RH. Deficient transforming growth factor β and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients. *Burns* 2002; 28; 631-637.
96. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104: 230-235.
97. Franson TR, LaBrecque DR, Buggy BP. Serial bilirubin determinations as a prognostic marker in clinical infections. *Am J Med Sci* 1989; 297: 149-152.
98. Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM. Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys* 1998; 352: 165-174.
99. Schwartz DB, Bone RC, Balk RA. Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 95: 871-875.
100. Zhai R, Sheu CC, Sue L, Gong MN, Tejera P, Chen F, Wang Z. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax* 2009; 64: 784-790.
101. Field E, Horst H, Rubinfeld IS. Hyperbilirubinemia: a risk factor for infection in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2008; 195: 306-307.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokulu Atatürk İlkokulunda, ortaokulu Atatürk Ortaokulu ve liseyi Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım, 2005 yılı sonunda mezun oldum. İki yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ihtisasına 2007 yılında başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.