



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SEPSİSLİ HASTALARDA BESLENMENİN
MOLEKÜLER DÜZEYDEKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Türkay Güncü

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hamit Yıldız

AĞUSTOS-2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SEPSİSLİ HASTALARDA BESLENMENİN
MOLEKÜLER DÜZEYDEKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Türkay Güncü
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hamit Yıldız

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Sepsisli Hastalarda Beslenmenin Moleküler Düzeyde Değerlendirilmesi.

Dr. Türkay Güncü

08.08.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Dr.Öğr.Üyesi Hamit YILDIZ

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Dr.Öğr.Üyesi Hamit YILDIZ
3. Dr.Öğr.Üyesi Nimet YILMAZ
4. Prof.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
5. Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

I. ÖNSÖZ

Çalışmanın planlama, düzenleme ve düzeltme aşamalarında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Hamit Yıldız' a, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen bütün hocalarıma ayrıca asistan doktor arkadaşlarıma, iyi ve kötü günümde her daim yanımda olan ve bugünlere gelmeme ışık tutan anneme ve babama, yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Türkay GÜNCÜ

Gaziantep, 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	III
II. İÇİNDEKİLER.....	Error! Bookmark not defined.
III. KISALTMALAR LİSTESİ.....	III
IV. TABLOLAR LİSTESİ	VII
V. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Error! Bookmark not defined.
1.GİRİŞ VE AMAÇ	I
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Sepsis Odakları ve Etkenler	11
2.1.7. Tanı.....	11
2.1.7.1. Mikrobiyolojik Tanı ve Hızlı Tanı Yöntemleri.....	14
2.1.7.2. Tanıda Sık Kullanılan Biyobelirteçler	15
2.1.7.3. Skoring Sistemleri.....	17
2.1.8. Sepsis Tedavisi	24
2.2. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Beslenme Desteği.....	37
2.3. Protein Desteği	46
2.4. Araştırılan Moleküller.....	48
2.4.1. Kallistatin.....	48
2.4.2. Nesfatin-1.....	49
2.4.3. High Mobility Box Group-1.....	50
2.4.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1.....	50
3. Gereç ve Yöntem.....	51
3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması.....	51
3.2. Analizlerin Yazılması.....	52
3.2.1. Serum HMGB-1 Düzeyinin ölçümü.....	52

3.2.2. Serum Kallistatin Düzeyinin ölçümü.....	53
3.2.3. Serum PAI-1 Düzeyinin Ölçümü.....	55
3.2.4. Serum Nesfatin Düzeyinin Ölçümü.....	56
3.3. İstatiksel Analiz.....	58
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR.....	75



III. KISALTMALAR LİSTESİ

AF	: Aktivite Faktörü
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Solunum Zorluğu Sendromu
BET	: Bazal Enerji Tüketimi
BMH	: Bazal Metabolizma Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
DIK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EN	: Enteral Nutrisyonun
ICAM	: Hücre İçi Adezyon Molekülü
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GRV	: Gastrik Rezidü Hacim
HF	: Hastalık Faktörü
HFOV	: Yüksek Frekanslı Oksilatör Ventilasyonu
HES	: Hidroksietil Nişasta
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
KBİ	: Kreatinin Boy İndeksi
LBP	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
LODS	: Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PAF	: Trombositleri Aktive Eden Faktör
PDGF	: Trombositlerden Açığa Çıkan Büyüme Faktörü
PN	: Parenteral Nutrisyon
RRT	: Renal Replasman Tedavi
SGD	: Subjektif Global Değerlendirme
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Score (Sıralı Organ Başarısızlığı Puanı)
SSC	: Surviving Sepsis Campaign (Sepsis Sağlık Grubu)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TET	: Toplam Enerji Tüketimi
TF	: Termal Faktör
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UFH	: Anfraksiyone Heparin
VA	: Vücut Ağırlığı
VAP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VCAM	: Damar Hücre Adezyon Molekülü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VTE	: Venöz Tromboemboli
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sepsiste rol oynayan mediatörler.....	9
Tablo 2. Sepsiste olası etkenler.....	11
Tablo3. Sepsise sık neden olan enfeksiyon kaynaklarının değerlendirilmesi.....	12
Tablo4. Sepsistesık kullanılan biyobelirteçler.....	16
Tablo5. Eski Sepsis Evreleri.....	18
Tablo7. SOFA Skoru.....	19
Tablo8. qSOFA Skoru.....	19
Tablo 10. SOFA skorunun ilk 48 saatteki değişimin mortaliteyle ilişkisi.....	20
Tablo 12. SAPS II Skorlama Sistem Değişkenleri.....	23
Tablo 13. Harris-Benedict Formülünde Kullanılan Parametreler.....	38
Tablo 14. YBÜ’de Yatan Hastalarda Malnütrisyon Risk Faktörleri.....	40
Tablo 15. YBÜ’de EnteralVeParenteralNütrisyonun Karşılaştırılması.....	43
Tablo 16. Grupların demografik olarak karşılaştırılması.....	61
Tablo 17. Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki highmobilitygroup box-1 (HMGB-1) kallistatin, plazminojenaktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri.....	64
Tablo 18. Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki prealbumin, lökosit sayısı (WBC),nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri.....	62
Tablo 20. Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri.....	68
Tablo 21. Gruplar arasında 0., 24. ve 48. saatlerdeki highmobilitygroup box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojenaktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin değişim yüzdelerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 6. Yeni Sepsis Evreleri.....	18
Tablo 9. SOFA skorunun mortalite oranı tablosu.....	20
Tablo11. APACHE IISkorlama Sistemi.....	22
Tablo19. Grup 2 hastalarının 0., 24.ve 48.saatlerdeki nesfatin-1, kallistatin, plazminojenaktivatör inhibitörü-1 ve highmobilitygroup box-1 düzeyleri.....	66

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SIRS, Enfeksiyon ve Sepsis nedenleri ve birbiri ile ilişkisi.....	6
Şekil 2. Sepsistemedyatör salınımının potansiyel sonuçları.....	8
Şekil 3. High mobilitygroup box-1'e ait konsantrasyon absorban standart eğrisi.....	53
Şekil 4.Kallistatin'e ait konsantrasyon absorban standart eğrisi.....	54
Şekil 5.Plazminojen aktivatör inhibitörü-1'e ait konsantrasyon absorban standart eğrisi.....	56
Şekil 6.Nesfatin'e ait konsantrasyon absorban standart eğrisi.....	57
Şekil 7. Grup 1 hastalarının 0, 24 ve 48.saatlerdeki highmobilitygroup box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojenaktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin ortanca değerleri.....	61
Şekil 8.Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki lökosit ve nötrofil sayısı.....	63
Şekil 9.Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyi.....	63
Şekil 10. Grup 2 hastalarının 0, 24 ve 48.saatlerdeki highmobilitygroup box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojenaktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin ortanca değerleri.....	65
Şekil 11.Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki lökosit ve nötrofil sayısı.....	67
Şekil 12.Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyi.....	67

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyonla indüklenen fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormalliklerin eşlik ettiği bir sendrom olup ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Gerçek insidansı bilinmemesine rağmen dünya çapında mortalitenin başta gelen nedenlerinden biri olduğu tahmin edilmektedir (1).

Septik şok mortalite riski tek başına sepsisten çok daha yüksek olan, dolaşım sistemi bozukluğu, hücresel ve metabolik anormalliklerin eşlik ettiği, ortalama arter basıncını 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi duyulan ve hipovolemi yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18 mg/dL) üzerinde olması ile tanımlanan tablodur. Bu iki bulgunun varlığında mortalite riski %40'dan yüksektir (1).

Sepsis ve septik şok bugün bile %20-%50 arasında değişen yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Etken mikroorganizmanın belirlenmesi gerekli olmasına rağmen kültür testleri zaman alıcı ve sensitivitelerinin düşük olması nedeniyle her zaman faydalı olamamaktadır (2).

Sepsis şiddetini değerlendirmek için sıklıkla SOFA ve APACHE 2 skorları kullanılmaktadır. Bu skora sistemlerinin kullanımı oldukça kompleks ve zaman alıcıdır. Skora için gerekli parametrelerin toplanması her zaman mümkün olmayabilir. Bu yüzden sepsis şiddetini daha kolay değerlendirebilmek için kolaylıkla ölçümü yapılabilecek bir biyobelirtece ihtiyaç vardır (2).

Yoğun bakım hastalarında bilhassa sepsis de dahil olmak üzere malnutrisyon artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkili olup bu hastaların standart bakımlarında nutrisyonel destek son derece önemlidir. Sepsis, proinflatuvar metabolik yanıt, artmış enerji tüketimi, hızlanmış katabolizma ve hiperdinamik dolaşımsal değişiklikler ile karakterizedir. Bu bağlamda sepsis hastalarında yağsız vücut kütlelerinde azalma, organ fonksiyonlarında ve immün fonksiyonlarda bozulma gerçekleşir ki bu durumun uzun sürmesi halinde protein enerji malnutrisyonu, enfeksiyöz morbiditede artış, yapay

solunum bağımlılığı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin artması ve mortalitede artış gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Bu araştırmada sepsisli hastalarda 1,3mg/kg/gün dozunda protein desteği ile 2mg/kg/gün dozunda protein desteği ile beslenen hastalarda inflamatuvar ve antiinflamatuvar moleküllerin düzeyinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanım

“Sepsis” kelimesi ilk olarak Hipokrat tarafından, ‘Bağırsaktaki zararlı ürünlerle vücudun kendini zehirlenmesi sonucu oluşan hastalık’ olarak tanımlanmıştır (3). Hugo Schottmuller, 1914'te modern tanımını yapmıştır: “Sepsis, kan dolaşımına dahil olmuş mikrobiyal bir invazyonun oluşturduğu hastalık belirtileri tablosudur” (4). O zamandan yakın zamana kadar “bakteriyemi”, “septisemi”, “sepsis”, “sepsis sendromu” ve “septik şok” gibi terimler, herhangi bir spesifik tanı kriteri olmaksızın enfeksiyona sistemik yanıt veren hastalar için birbirinin yerine kullanılmıştır (5).

Sepsis Sağkalım Grubu (Surviving Sepsis Campaign, SSC) 2012, sepsisi “enfeksiyonun neden olduğu sistemik belirtileri ile birlikte enfeksiyonun varlığı (muhtemel veya belgelenmiş)” olarak tanımlanmıştır (6). Yakın dönemde “Üçüncü Uluslararası Mutabakat Tanımlama, Yoğun Bakım ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin Görevli Heyet'i (The Third International Consensus Definitions of Task Force of Intensive Care and European Intensive Care Association) sepsis ve septik şok tanımlarını gözden geçirmiştir (Sepsis-3 tanımı). Burada sepsis "enfeksiyona karşı abartılı konak yanıtına bağlı 2'den fazla ardışık organ hasarı skorunda (Sequential Organ Failure Score, SOFA) artış ile karakterize edilen çoklu organ disfonksiyonu" olarak tanımlanmıştır (7).

Zaman içerisinde septik şok tanımında da değişiklikler olmuştur. 2001 Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansında (2001 International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) (Sepsis-2), 90 mmHg'nın altında sistolik arter basıncı ile karakterize akut dolaşım yetmezliği durumu veya yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı 60 mmHg'nin altında veya ilk bakılan sistolik arter basıncında 40 mmHg'nin üzerinde düşüş olan vakaların septik şok olarak tanımlanmasını karara bağlanmıştır (8). SSC 2012 uluslararası kılavuzlarından 2012'deki tedavi hedefini ortalama arteriyel kan basıncının 65 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde ek kriter getirilmiştir (8). Sepsis-2 septik şok tanımında, serum laktat seviyesi tanımın bir parçası

olmamasına rağmen Sepsis-3 konsensusunda, hipotansiyon ve hiperlaktatemi kombinasyonunun, tek başına hipotansiyona kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda YBÜ mortalitesi ile ilişkili olduğu belirtilerek tanı kriterlerine dahil edilmiştir (9). Yüksek laktat seviyeleri sepsiste hücrel disfonksiyonu yansıtır (10). Sepsiste serum laktat düzeyinin eşik değerini belirlemek için yapılan kohort çalışmalarında ise net bir sonuç elde edilmemiştir. Ayrıca Sepsis-3 kriterlerinde 1992 yılından bu yana tanıda yer alan “Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu” (SİRS) ifadesi sepsis tanımından çıkartılmıştır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

1970’li yılların sonlarında ABD’de yılda 164.000 sepsis vakası görülürken bu sayı sonraki yıllarda giderek artmıştır (11). ABD’deki hastanelerden taburculuk sonrası kayıtların incelendiği bir analizde 1979-2000 yılları arasında yıllık 1.665.000 sepsis vakasının olduğu görülmüştür (12).

Retrospektif toplum tabanlı bir analizde 1998 yılında 100.000’de 13 olan septik şok insidansının 2009 yılında 100.000’de 78’e çıktığı bildirilmiştir (13).

Veri yetersizliği nedeniyle düşük ve orta gelirli ülkelerin değerlendirilemediği bir başka analizde sepsisin ve ciddi sepsisin küresel insidansı 1995-2015 yılları arasında sırasıyla yıllık 100.000’de 437 ve 270 kişi olarak belirlenmiştir (14).

ABD’deki 27 akademik hastanenin verileri kullanılarak klinik olarak septik şok tanısı konmuş hastaların dahil edildiği analizde septik şok insidansının 2005-2014 yılları arasında 1000’de 12.8’den 18.6’ya yükseldiği görülmüştür (15).

Özetle sepsis insidansı gittikçe artmakta ve bu artışın ilerleyen yaş, immunsupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyon etkenlerinden kaynaklandığı; ayrıca sepsis konusundaki eğitim ve farkındalığı artırma çalışmalarının sepsisi erken tanımayı kolaylaştırmasının insidans artışında etkili olabileceği düşünülmektedir (16).

Sepsis insidansı farklı ırk ve etnik gruplarda değişiklik göstermesine rağmen en yüksek insidans Afrikalı-Amerikalı erkeklerde görülmekte olup sepsis riskinin beyaz olmayanlarda 2 kata kadar daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11).

Sepsis insidansının mevsimsel değişiklik gösterdiği, sonbahar mevsiminden kış mevsimine geçişte 100.000’de 41.7’den 48.6’ya (%16.5 artış), ciddi sepsis insidansının 100.000’de 13’ten 100.000’de 15.3’e (%17.7 artış) yükseldiğı bu artışın da kış mevsiminde prevalansı artan solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklandığı bildirilmiştir (17).

2.1.3. Risk Faktörleri

YBÜ’ye kabul: Yoğun bakım ünitesi hastalarının yaklaşık %50’sinde nozokomiyal enfeksiyon vardır, bu nedenle sepsis açısından yüksek risklidirler (18).

İleri yaş (≥65 yaş): Sepsis insidansı yaşla birlikte artar ve yaş sepsise bağı mortalitenin bağımsız prediktif faktörüdür (19).

İmmünsüpresyon: Konak yanıtını baskılayan komorbiditesi (maligniteler, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, AIDS, asplenizm gibi) olan hastalarda ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda sepsis, ciddi sepsis veya septik şok sık görülür (18).

Diyabet ve kanser: Diyabet ve bazı kanserler immün sistemi değiştirebilirler, sonuçta sepsiste veya nozokomiyal enfeksiyon riskinde artış olur (18).

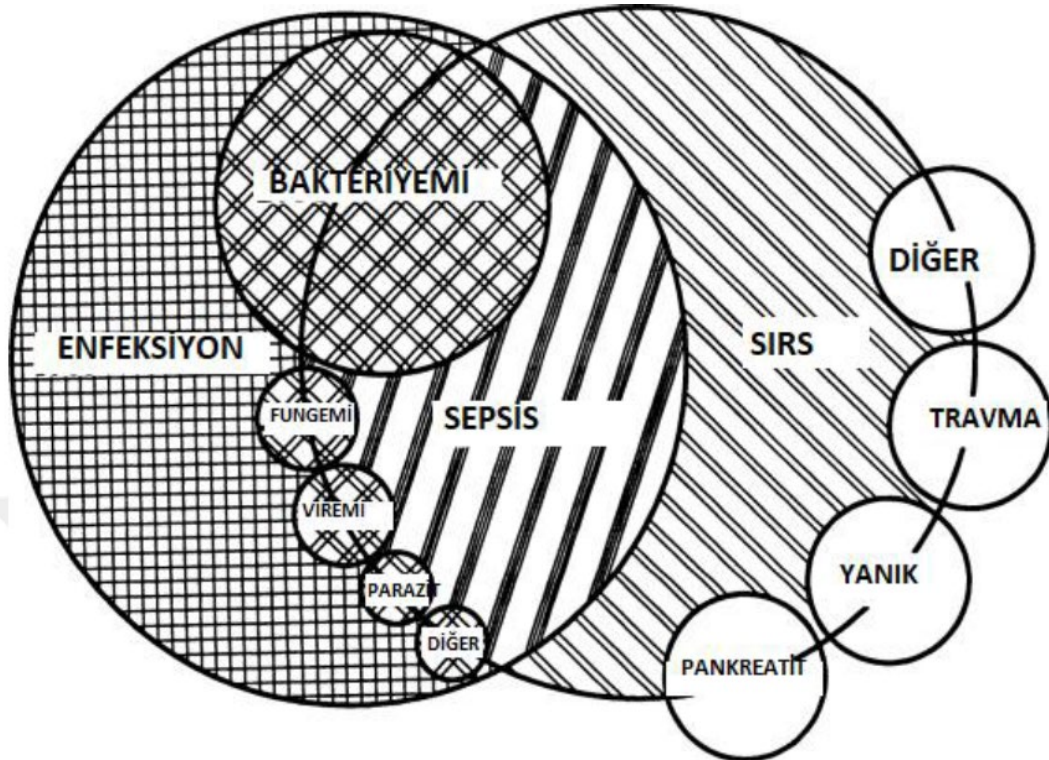
Toplum kökenli pnömoni: Hastanede yatan toplum kökenli pnömonili hastalarda ciddi sepsis ve septik şok sırasıyla yaklaşık %48 ve %5 oranında gözlenir (20).

Hastaneye daha önceki yatış: Daha önce hastane yatışında antibiyotik tedavisi almanın insan mikrobiyomunu değiştirdiğı düşünülmektedir. Doksan gün içinde olan hastane yatış öyküsü, ciddi sepsis gelişme riskini 3 kat artırmaktadır (21).

2.1.4. Etiyoloji

Enfeksiyon kaynağı olduğı varsayılan organ sisteminin florası etiyolojide anahtar rol oynar. Deri bütünlüğünün bozulması ve yaralanma, iç organ perforasyonu, ürosepsis gibi kontrolden çıkmış organ içi enfeksiyonlar, uzun süre mekanik ventilasyon, immünsüprese durumda olmak, sepsis riskini ve sepsise neden olabilen mikrobiyal etken çeşitliğini artırır (22).

Farklı çalışmalarda sepsis hastalarında gram negatif bakteriler %20-64, gram pozitif bakterilerin ise %27-74 oranında izole edildiği bildirilmiştir (23-27). Gram-negatif bakteriyel sepsiste izole edilen en sık etkenler arasında *E.coli*, Enterobacter, Pseudomonas, Proteus, Acinetobacter, Klebsiella sayılabilir. Öte yandan, izole edilen gram-pozitif bakteriler arasında en sık karşılaşılan ajanlar koagülaz negatif stafilokok, *S. aureus* ve Enterococcus olarak belirlenmiştir (22). Dolaşım sistemine geçmeleri sepsis için yeterli değildir. Patojen toksinlerinin vücudun bir bölgesine veya sistemin tümüne yayılması da sepsisi başlatabilir. Bazı sepsis hastalarında birden çok bakteri sorumlu olabilir. Özellikle Gram (-) ve Gram (+) bakteriler çoğunluk olsa da son zamanlarda fungal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. İnvaziv fungal enfeksiyonlar, kritik hastalıklarda giderek artan sıklıkta sepsise neden olmakta, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Candida türleri, fungal sepsiste en sık görülen fungal ajanlar olup, hastane enfeksiyonlarının %10-15'ini, şiddetli sepsis ve septik şokun tüm vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Birleşik Devletler'deki dördüncü en yaygın kan dolaşım izolatlarıdır (28). Mayalar ve küfler arasında Candida ve Aspergillus türleri, yoğun bakım ünitesi dahil olmak üzere en sık görülen nozokomiyal fungal patojenlerdir (29-31). (Şekil 1).



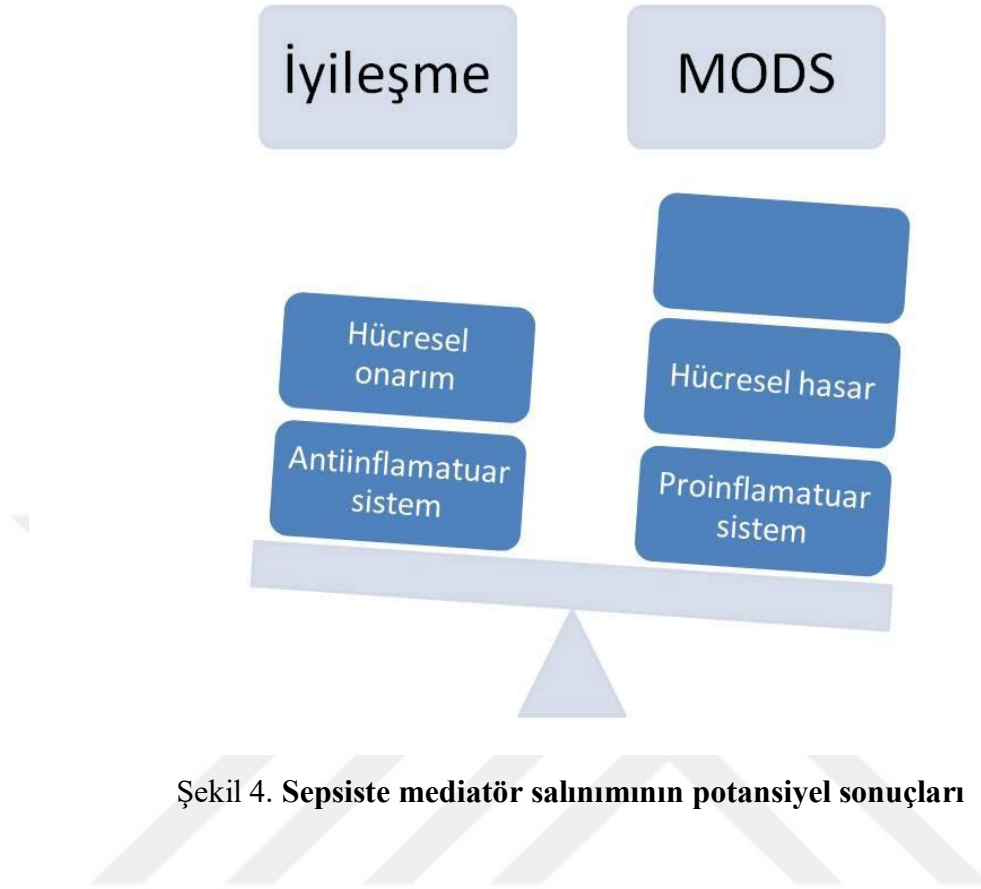
Şekil 3. SIRS, Enfeksiyon ve Sepsis nedenleri ve birbiri ile ilişkisi (32)

İmmün sistemi baskılanmış olan hasta sayısı hızla artmaktadır. Risk faktörleri arasında uzun süreli hastane yatışları, aşırı kilo kaybı, major tıbbi veya cerrahi işlemler ve YBÜ'ne yatış sayılabilir. Kansere hastaları kanser olmayan hastalara göre sepsise yaklaşık 10 kat daha duyarlıdır ve sepsis kaynaklı ölümler kanser hastaları arasında tüm ölümlerin %8.5'ini oluşturur (33). Alkol bağımlılığı olanlarda alkol olmayanlara göre daha yüksek sepsis oranları (%12.9 ve %7.6), organ yetmezliği (%67.3'e karşılık %45.8), septik şok (%3.6'ya karşılık %2.1) ve yüksek mortalite oranı (%9.4'e karşılık %7.5) bildirilmiştir (34).

2.1.5. Patofizyoloji

Enfeksiyona normal konakçı tepkisi, enfekte ve hasar görmüş dokunun tamirini başlatırken aynı zamanda bakteriyel invazyonunu lokalize bir şekilde kalması için kontrol eden karmaşık bir süreçtir (Şekil 2). Dolaşımda bulunan veya sabit bulunan fagositik hücrelerin aktivasyonunun yanı sıra proinflatuar ve antiinflatuar mediyatörlerin oluşumunu da içerir. Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen yanıtın yaralanan veya enfekte olan bölgeden uzakta, normal dokularda başladığı ve genelleştiği zaman ortaya çıkar.

Yapılan araştırmalar dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümmoral sistemin aktive olduğunu ve çeşitli sitokinlerin salındığını göstermektedir (35,36). Buna bağılı olarak, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değışiklikler ve organ hasarı ortaya çıkar (35, 37, 38).



Şekil 4. Sepsiste mediatör salınımının potansiyel sonuçları

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri, inflamasyonu başlatır. Antijenik yapılar ve toksinler dolaşımdaki mononukleer fagositik hücrelerin CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden, tümör nekrozis faktör (TNF- α), interlökin (IL) 1, IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek, γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin salgılanmasını sağlarlar (37, 38) (Tablo 1).

Tablo 1. Sepsiste rol oynayan mediatörler

Konak Hücre	Proinflamatuvar Mediatörler	Düzenleyici Mediatörler	Anti-İnflamatuvar Mediatörler
Monosit / makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostanooidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1 Ra, sTNFr, TGF-b
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, prostanooidler	PDGF	-
Plazma komponentleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	-

TNF:tümör nekroz faktörü, IL:interlökin, INF:interferon, PAF:trombosit aktive eden faktör, NO:nitrik oksit, IL-1Ra:interlökin-1 reseptör antagonisti, sTNFr:solubl TNF reseptör, TGF-b:transforming büyüme faktörü, BPI:bakteriyel permeabilite artıran protein, sIL-2r:solubl IL-2 reseptör, PDGF:trombositten açığa çıkan büyüme faktörü, VCAM:damar hücre adezyon molekülü, ICAM:hücre içi adezyon molekülü, NO:nitrik oksit, CRP:C-reaktif protein, LBP: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

Sepsiste salınan inflamatuvar mediyatörlerin en önemli olanları IL-1, IL-6 ve IL-10, TNF- α 'dır (36, 37, 39). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları halinde yaygın endotel hücre hasarının meydana gelmesine neden olurlar. Endotelin zedelenmesi hemodinamik değişikliklerle sonuçlanır. TNF, lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücresinin zedelenmesini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrovasküler alanda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetmezliği ile sonuçlanır (36, 37).

Endotoksin, kompleman sistemini aktive eder ve ortaya çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyarak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Bununla birlikte C5a,

nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan nitrik oksit sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur.

Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarmakta, başlangıçta ekstrinsik koagülasyon sistemi ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolizise neden olmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir (37, 38).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye ve düzenlenmeye çalışılır. IL-10, anti-inflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış (kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma) ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu meydana gelir (36).

Sepsis, hastaların önemli bir kısmında görülen T- hücre yanıtında azalma ve anerji, proinflamatuvar yanıtı dengelemek için gelişen aşırı bir yanıt sonucu meydana gelir. Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetersizliğinin gelişimine de neden olabilir (35, 38).

Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır (11). Endotel hücreleri başlıca, toll like reseptör (TLR)-4 ve daha az olarak da TLR-2 eksprese etmekte, TLR-2 ve TLR-4 lipopolisakkaritle, TLR-2 Gr (+) bakteri, mantar ve mikrobakteri ile gelişen cevaba aracılık etmektedir (37). TLR'lerdeki bu çeşitlilik aslında belli bir enfeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir (37). TLR, sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indüklemektedir. TLR'lerin aktivasyonu TNF- α ve IL-12 gibi önemli enflamatuvar mediyatörlerin salınımını sağlamakla birlikte, mikrobiyal öldürme mekanizmalarının arttırılmasına da sebep olmaktadır (39).

2.1.6. Sepsis Odakları ve Etkenler

Sepsis çalışmalarında, dahil edilen hasta grubuna ve kullanılan tanımlara göre sepsis odakları sıklığı farklılık göstermektedir. Olguların %53-66'sı toplum kaynaklı olmakla birlikte son yıllarda hastane kökenli sepsis olgularında artış olduğu bildirilmektedir (40). Toplum kaynaklı sepsis çalışmalarında en sık odak üriner sistem olarak bildirilirken; YBÜ'lerinde yatan hastaların dahil edildiği ve hastane kaynaklı sepsis olgularında en sık odak alt solunum yolu ve batin içi enfeksiyonlar olarak bulunmuştur. Sepsis düşünülen hastalarda öncelikle akciğer, batin içi ve üriner sistem değerlendirilerek enfeksiyon odağı araştırılmalıdır (41,42).

Etken mikroorganizma; enfeksiyon odağına, enfeksiyonun toplum kaynaklı, sağlık bakımı ilişkili, YBÜ kaynaklı olması durumuna göre, hastanın özelliklerine göre değişim göstermektedir. Tablo 2'de sepsis odaklarına ve enfeksiyonun geliştiği yere göre etken mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 2. Sepsiste olası etkenler

Odağı	Toplum kökenli	Hastane kökenli
Solunum Yolu	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Aerob gram negatif basiller
Batin içi	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	Aerob gram negatif basiller Anaeroblar <i>Candida spp.</i>
Deri/yumuşak doku	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Polimikrobiyal	<i>Staphylococcus aureus</i> Aerob gram negatif basiller
Üriner	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> Enterokoklar	Aerob gram negatif basiller Enterokoklar

2.1.7. Tanı

Enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalarda hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz varlığında sepsisten şüphelenilir. Kliniğin şiddetlenme belirtileri olarak şok tablosu (örn. soluk cilt ve siyanoz), organ disfonksiyonu bulguları (örn. oligüri, akut

böbrek hasarı, değişmiş mental durum) ortaya çıkabilir (43). Belirtiler sepsise spesifik değildir; sepsis dışı durumlarda da benzer belirtiler görülebilir. Dikkatli bir hikâye ve fizik muayene sepsis kaynağı hakkında ipuçlar verebilir, ileri tetkik ve mikrobiyolojik inceleme için yol gösterebilir (Tablo 3) (44). Sepsisli hastanın kültürlerinde etken organizmanın üretilmesi tanının kesinleşmesi için destekleyicidir. Sepsis ön tanısı ile değerlendirilen hastaların %50'sinde etken mikroorganizma üretilmez ancak ampirik antibiyotik tedavisi başlanır (45).

Tablo 3. Sepsise sık neden olan enfeksiyon kaynaklarının değerlendirilmesi (44)

Şüpheli bölge	Belirtiler/bulgular	Mikrobiyolojik değerlendirme
Üst solunum yolları	Farinks inflamasyonu + eksüda ± şişlik ve lenfadenopati	Aerobik kültür için boğaz sürüntüsü
Alt solunum yolları	Prodüktif öksürük, plöretik göğüs ağrısı, görüntülemelerde konsolidasyon, dinleme bulguları	Balgam kültürü, bronkoalveolar lavaj kültürü, influenza vb hızlı antijen testleri
Üriner sistem	Ateş, idrara sıkışma hissi, dizüri, bel ağrısı	Piyüriyi gösteren idrar mikroskopisi, lökosit esterase ve nitrit pozitif saptanması, idrar kültürü
Vasküler kateterler: arteriyel, santral venöz	Giriş yerinde kızarıklık veya akıntı	Kan kültürü (kateterden ve periferik bir bölgeden), kateter ucu kültürü (eğer çıkarıldıysa)
Kalıcı plevral kateter	Giriş yerinde kızarıklık veya akıntı	Plevral sıvı kültürü (kateterden), kateter ucu kültürü (eğer çıkarıldıysa)
Yara veya yanık	İnflamasyon, ödem, eritem, iltihap akması	İltihabın gram boyaması ve kültürü
Deri/yumuşak doku	Eritem, ödem, lenfanjit	Akan iltihap veya vezikül sıvısı kültürü
Santral sinir sistemi	Meningeal irritasyon bulguları	Beyin omurilik sıvısı mikroskopi, protein, glikoz, kültür, bakteriyel antijen testi
Gastrointestinal	Karın ağrısı, distansiyon, diyare, kusma	Salmonella, Shigella, Campylobacter için gaita kültürü
İntraabdominal	Spesifik abdominal belirtiler/bulgular	Perkütan veya cerrahi olarak boşaltılan abdominal sıvı koleksiyonlarının aerobik ve anaerobik kültürü
Periton diyalizi	Bulanık periton sıvısı, karın ağrısı, ateş	Periton sıvısı hücre sayımı ve kültürü
Ürogenital sistem	Kadın: Alt karın ağrısı, vajinal akıntı Erkek: Dizüri, sık idrar, sıkışma tipi inkontinans, bulanık idrar, prostat hassasiyeti	Kadın: Endoservikal ve yüksek vajinal sürüntüler (seçici besiyerine) Erkek: İdrar gram boyama ve kültürü
Eklemler	Ağrı, ısı artışı, hareket açıklığında azalma	Artrosentez sıvısından hücre sayımı, gram boyama ve kültür

Sepsiste Vücutta Meydana Gelen Değişimler:

a) Solunum Sistemi

Sepsis nedeniyle pulmoner damar yapısındaki endotel hasarı, kapiller kan dolaşımını bozar ve mikrovasküler geçirgenliği artırır; interstisyel ve alveoler pulmoner ödemle sonuçlanır (46,47). Akciğer kapiller dolaşımında nötrofillerin sıkışması alveolokapiller membran hasarına neden olur. Sonuçta pulmoner ödem oluşur ve ventilasyon-perfüzyon eşitsizliği ile hipoksemi meydana gelir. Akut respiratuar distress sendromu da bu etkilerin klinik bir yansımasıdır (46).

b) Dolaşım Sistemi

Yaygın vazodilatasyona bağlı gelişen hipotansiyon, sepsisteki dolaşım bozukluğunun en ağır örneğidir. Bu durum büyük olasılıkla, metabolik otoregülasyon kapsamında doku oksijen ihtiyacına göre uygun oranda vazodilatasyonu sağlamak üzere salınan vazoaktif mediatörlerin istenmeyen bir etkisidir. Hipotansiyon intravasküler sıvının redistribüsyonuna bağlı olarak da meydana gelebilir. Hipotansiyon hem artmış endotel geçirgenliğine hem de arter vasküler tonusunun azalması sonucu oluşan kapiller basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkar (48,49).

c) Renal Sistem

Sepsiste akut böbrek yetmezliği sıklıkla görülmektedir. Hipoperfüzyona ve/veya hipoksemiye bağlı akut tübüler nekroz ileri sürülen mekanizmalardan biridir (14, 40). Ancak sistemik hipotansiyon, direkt renal vazokonstriksiyon, sitokinlerin salınımı ve nötrofil aktivasyonu da renal hasara katkıda bulunabilir. Sepsis hastalarında gelişen böbrek yetmezliği ölüm riskini artırır (48,49).

d) Gastrointestinal Sistem

Sepsis nedeni dolaşım sistemindeki problemler barsağın normal bariyer fonksiyonunu baskılar, bakteri ve endotoksinlerin sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verir. Bu durum septik cevabın artmasına yol açar (46).

Bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerinin temizlenmesinde retiküloendotelial sistem savunmasının ilk basamağını karaciğer oluşturur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda enterik kaynaklı endotoksin ve bakteri ürünleri temizlenemez, uygun lokal sitokin cevabı engellenir ve potansiyel zararlı bu ürünler sistemik dolaşıma direkt olarak yayılır (48,49).

e) Sinir Sistemi

Sepsis'te en sık gelişen santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonu bilinç değişikliğidir (septik ensefalopati). Septik hastalarda, özellikle yaşlılarda, diğer organ yetmezliklerinden önce sıklıkla SSS komplikasyonları ortaya çıkar. Ensefalopatinin gelişimi iyi tanımlanmamıştır. Metabolizmadaki ve inflamatuvar mediatörlere bağlı hücre sinyal sistemindeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür (42). Sepsiste ayrıca periferik nöropati gibi gecikmiş nörolojik komplikasyonlar da gelişebilir. Tüm bu organ sistemlerindeki etkilenmeler ile sepsisin klinik ve laboratuvar belirti ve bulguları ortaya çıkar (48).

2.1.7.1. Mikrobiyolojik Tanı ve Hızlı Tanı Yöntemleri

Eğer antimikrobiyallerin başlangıcında önemli bir gecikme yaratmayacaksa sepsis veya septik şoktan şüphelenilen hastalarda antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce, uygun rutin mikrobiyolojik kültürlerin (kan da dâhil olmak üzere) alınması önerilmektedir. Her zaman en az iki set (aerobik ve anaerobik) kan kültürü alınmalıdır. Bunun yanında gereken diğer alanlardan (idrar, solunum sıvıları, beyin-omurilik sıvısı (BOS), kateter kültürü, yara gibi) kültür alınması önerilmektedir. Fakat kafa karışıklığı yaşatmaması için tüm alanlarının kültürü “pan kültür” alınması önerilmez. Kültürlerin sterilizasyonu, uygun bir antimikrobiyalın ilk dozundan birkaç saat sonra ortaya çıkabilir (50). Antimikrobiyallerin uygulanmasından önce kültür elde edilmesi kültürlerin verimini önemli ölçüde arttırarak bir patojenin tanımlanmasını daha kolay hale getirir. Bir enfeksiyona neden olan organizmanın izolasyonu, öncelikle tanımlama noktasında antimikrobiyal terapinin de-eskalasyonuna ve duyarlılıklarının belirlmesine izin verir. Birkaç gözlemsel çalışmada kültür sonuçlarının elde edilmiş olması ve de-eskalasyon uygulanması sağ kalımda artış olduğunu göstermiştir (51,52). Kültür elde edilmesi için geçecek sürenin antimikrobiyal başlanmasında gecikme nedeniyle artacak

mortalite riski ile dengelenmelidir (53). Kültür alma sürecinde antimikrobiyal tedavi için 45 dakikaya kadar beklemenin önemli bir gecikme olmadığı kabul edilmektedir.

Bunun yanında hızlı moleküler tanı testleri de sepsis tanısında kullanılabilmektedir. Bu testlerin cihaz ve kit maliyetleri oldukça yüksek olmakla birlikte klinik kazanımlarından dolayı maliyet azaltıcı yönleri de bulunmaktadır. Bu testlerin kullanımıyla; hastanede ve YBÜ'de kalı  sürelerinin, antimikrobiyal kullanımının, mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (54).

2.1.7.2. Tanıda Sık Kullanılan Biyobelirteçler

Son yıllarda, sepsiste birçok biyolojik belirteç hem tanıs l, hem prognostik, hem de tedavi monitorizasyonu açısından değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bunların hiçbiri rutin klinik kullanımda yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir (Tablo 4). Hatta C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi klinik olarak en yaygın kullanılan biyobelirteçlerin bile sepsis teşhisinde veya sonuç tahmininde sınırlı değere sahip olduğu gösterilmiştir. Sepsis tanısında biyobelirteçler klinik belirtilerin yanında tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kullanılabilir (55).

a) C-reaktif protein (CRP): Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye ba lar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma  mr  yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner (56). Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer %88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür. Sonuç olarak, enfeksiyona karşı konak cevabının faydalı bir belirteci olarak tanıda, prognozda, takipte ve tedavi rehberi olarak kullanılmaktadır (57). Bir biyobelirteç olarak başlıca avantajları kullanım kolaylığı ve düşük maliyetidir. Dezavantajları ise sepsise spesifik olmaması ve diğer inflamatuvar durumlarda da düzeyinin y kselebilmesidir (58).

Tablo 4. Sepsiste sık kullanılan biyobelirteçler (59)

Biyobelirteç	Tanımı	Diagnostik	Prognostik	Monitorizasyon
C-Reaktif Protein (CRP)	Akut faz reaktanı	+	++	+++
Prokalsitonin	Kalsitonin prohormonu	++	+++	+++
Laktat	Dokularda anaerob glikoliz sonucu birikir	++	+++	+
D-Dimer	Fibrin yıkım ürünü	+	+	+
Myokardial Belirteçler - Troponin - Natriüretik peptidler - Myoglobin		- - -	+++ +++ +	- - -

b) Prokalsitonin (PCT): Normal şartlar altında serum seviyesi çok düşüktür. Enfeksiyon ve inflamasyon esnasında karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiği bilinmektedir. Tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α , IL-1, IL-6) sağlanır. Serum düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile kuvvetli ilişki içerisindedir. Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında artan interferon gamma (INF- γ) PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabilir (58, 60). PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar ve yaklaşık 6 saat içinde pik yapar, inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlerine döner (60, 61). Yani PCT cevabı CRP cevabından önemli derecede daha hızlıdır. Klinikte ilk 48 saat içinde seri ölçümlerle antibiyotik başlama veya başlamama kararı vermede ve tedavinin takibinde önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (62).

c) Laktat: 1960'ların başından itibaren serum laktat düzeyi dolaşımsal şokun şiddetini belirlemede kullanılmaya başlamıştır. Yükselmiş serum laktat düzeyi hipotansiyon olsun veya olmasın organ hipoperfüzyonunun bir göstergesi olabilir (47). Organ disfonksiyonu için yararlı bir belirteç olmakla beraber sepsis ve septik şok hastalarında resusitasyon için bir sonlanım noktası olarak hizmet edebilir.

SCCM/ESICM 2016 tanımlarına septik şoklu hastaları tanımlamak için laktat düzeyi de dahil edilmiştir (1). Yüksek laktat septik şokta kötü prognoz göstergesi olduğundan, ilk değerlendirmenin önemli bir parçasıdır.

d) D-Dimer: Sepsis, hemostaz defektleri ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişimi ile ilişkili bir olaydır. D-dimer fibrinoliz sonrası fibrin yıkım ürünüdür. 1990'lı yılların başında, D-dimer'in septik hastalarda bakteriyemi varlığını tahmin etmede rolü olduğu ve sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62). Sepsisli hastalarda D-dimerin belirgin yüksekliği PROWESS çalışması ile teyit edilmiştir (63).

e) Miyokardiyal biyobelirteçler: Miyokard disfonksiyonu sepsisli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Bu nedenle, sepsisli hastalarda troponin, natriüretik peptidler ve miyoglobin incelenmiştir. Sepsis ilişkili miyokard disfonksiyonu ilk defa yaklaşık on yıl önce tanımlanmış ancak sadece son zamanlarda YBÜ'de ekokardiyografinin geniş kullanımı ile kabul görmüştür. Bu yönde yapılan çalışmalarda özellikle pro-brain natriüretik peptid (pro-BNP) ve yüksek sensitif troponin T (hs-cTnT)'nin septik şokta erken dönemde yükselmesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (67). Bu belirteçlerdeki değişikliklerin laktat veya laktat klirensinden daha fazla prognostik olduğu belirlenmiştir. Miyoglobinin ise kardiyak hasarda sensitif ancak yeteri kadar spesifik olmadığı bildirilmiştir.

2.1.7.3. Skorlama Sistemleri

Sepsis ve septik şok tanı kılavuzlarının yazılma amacı klinisyenlere erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi için gerekli bilgilerin sağlanması, epidemiyolojik çalışmaların ve klinik çalışmaların daha tutarlı olması ve sonuçların standartlaştırılmış biçimde raporlamasını sağlamak ve çalışmaların karşılaştırılabilirliğini arttırmaktır. Geçmişte, sepsis ve septik şok için farklı tanımlamalar kullanılmış olması referans alınan klinik değişkenlerin farklılıklarından kaynaklanmaktadır ve çalışmaların karşılaştırılabilir olmasında engel teşkil etmektedir (65).

Sepsis küresel bir sağlık sorunudur, yılda milyonlarca insanın ölmesine neden olmaktadır. Ülkeler arasında oranlar değişmekle birlikte, son 40 yılda insidansının artmaya devam ettiği bildirilmiştir. Hasta popülasyonundaki potansiyel farklılıkların yanı sıra, rapor edilen oranlardaki değişiklik, tanımlama stratejilerindeki çeşitlilik, sağlık hizmetlerine erişim ve tanıya ilişkin farkındalığı da yansıtmaktadır. Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, komorbid hastalık, enfeksiyon tipi ve yeri gibi faktörler sepsis gelişimini ve sonuçlarını etkilemektedir (66). Tedavilerde ilerlemeler sağlanmış

olmasına rağmen, mortalite üzerindeki etkisi büyük ölçüde devam etmektedir. Sepsis insidansının, sepsise daha duyarlı olan yaşlı hasta sayısının artması ile birlikte yılda %1.5 oranında büyümesi beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 1 milyon vaka rapor edilmekte ve sepsisli hastaların yaklaşık % 50'sinin yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmesi gerekmektedir. Sepsis, yoğun bakım ünitelerine olan yatışların %10'undan sorumludur (67, 68).

2016'ya kadarki bilinen sepsis evreleri Tablo 5'de, ondan sonra, yani Sepsis 3 tanımlamasındaki sepsis evreleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Eski Sepsis Evreleri

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

SİRS kriterleri

- Ateş ≥ 38 °C veya ≤ 36 °C
- Kalp hızı >90 atım/dk
- Solunum hızı >20 /dk
- Lökosit sayısı $\geq 12.000/\text{mL}$ veya $\leq 4.000/\text{mL}$ veya lökosit sayısı normal olmasına karşın immatür nötrofillerin $>10\%$ olması

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

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

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

Tablo 6. Yeni Sepsis Evreleri (1)

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

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

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

Septik şok: Sepsis + vazopressör infüzyonu ile OAB ≥ 65 mmHg ve yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen serum laktat ≥ 2 mmol olmasıdır. Özellikle dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerin eşlik ettiği, daha yüksek mortalite riski taşıyan sepsisin bir alt kümesi olarak tanımlanmıştır.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Ardışık Organ Yetmezliği Skoru)

Tablo 7. SOFA Skoru (1)

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

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

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır

Tablo 8. qSOFA Skoru (1)

Solunum sayısı	$\geq 22/\text{dk}$
Bilinç bozukluğu GKS	≤ 13
Sistolik kan basıncı	$\leq 100 \text{ mmHg}$

SOFA, Lojistik Organ Disfonksiyon Sisteminden (LODS) daha çok bilinir, duyarlılık ve özgülüğü daha yüksek ve uygulaması daha basittir. SOFA skorunun 2 ve üzeri olması sepsis için alt limit olarak kullanılması önerilir. Hastanın enfeksiyonun başlangıcından önce (akut veya kronik) organ disfonksiyonu olduğu bilinmedikçe, başlangıçtaki SOFA skorunun sıfır olduğu varsayılmalıdır. İki veya daha fazla SOFA skoru değişimi olan hastalar yaklaşık %10 genel mortalite riskine sahiptirler (69). Bu ST-segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü için %8,1'lik genel mortalite oranından daha yüksektir (70). Septik Şokta ise mortalite oranları %40'larda seyrederek. Sepsisle başvuran tüm hastaların %40-60'ında çoklu organ disfonksiyonu görülür (71). Hastanın başlangıçtaki risk düzeyine bağlı olarak, SOFA skorunun 2 veya daha yüksek olması, 2-4 kat daha düşük bir SOFA skoru olan hastalarla karşılaştırıldığında, ölüm riskinin 2-25 kat arttığı belirlenmiştir. Tablo 9 ve Tablo 10'da daha ayrıntılı oranlar anlatılmıştır.

Tablo 9. SOFA skorunun mortalite oranı tablosu (72)

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

Tablo 10. SOFA skorunun ilk 48 saatteki değişimin mortaliteyle ilişkisi (73)

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

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II):

İlk oluşturulan APACHE sisteminden baz alınarak, klinik olarak daha kolay ve kullanışlı hale getirilmiştir. Knaus ve arkadaşları tarafından oluşturulduğu 1985 yılından beri en çok kullanılan skorlama sistemidir (74). APACHE II; akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu sistemde bir çok fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesi de gerekmektedir. APACHE II'de bulunan parametrelerin sayısı, sonucu etkilemeyecek şekilde 34'ten 12'ye azaltılmıştır (75).

APACHE II'de, bazı fizyolojik değişkenlerin eşik değerleri ve puanlarının ağırlığı da değiştirilmiştir. GKS daha etkili bir puana sahip olmuştur (76). Renal disfonksiyon kötü prognoz göstergesi kabul edildiği için, bütün akut böbrek yetmezliklerinde serum kreatinin değerinin aldığı puan ikiyle çarpılmıştır. APACHE sisteminde değerlendirmeye katılan alveolo-arteryel oksijen basıncı, inspire edilen oksijen (FiO_2) düzeyi ile ilişkili olduğundan, FiO_2 'nin 0.5'ten düşük olduğu durumlarda arteryel parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) değerlendirildiği bir sistem geliştirilmiştir (75).

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu, APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en yüksek puan 71'dir. Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu %80'in üzerine çıkar. Bireysel sonuçların değerlendirilmesinden çok hasta gruplarının karşılaştırılmasında tercih edilir (75).

Tablo 11. APACHE II Skorlama Sistemi (75)

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11		6-9	≤ 5
Oksijenasyon FiO2 ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Oksijenasyon FiO2 < 0.5 ise PaO2					> 70	61-70		55-60	< 55
Arteriyel pH	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Venöz HCO3 (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Serum kreatinin (mg/dL) Akut renal yetmezlik ⇒ x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60	50-50.9		46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Lökosit (/mm3 x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Glasgow koma skoru (GKS)	Puan= 15-Gercek GKS								
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı) B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immunsupresyon varsa* a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan Toplam APACHE II Skoru= A + B + C					* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma atakları. Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve minimal kardiyak semptomlar Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif veya obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon (>40 mmHg), mekanik ventilasyon ihtiyacı Renal: Kronik hemodiyaliz veya periton diyalizi, İmmunsupresyon: İmmunsupresör tedavi veya kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid tedavisi, lösemi, lenfoma AIDS gibi immun sistemi baskılayan hastalıklar (26)				

Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II):

SAPS II; çeşitli ülkelerdeki 137 yoğun bakım ünitesinden elde edilen bilgiler kullanarak, 37 değişken gözden geçirilip 17 değişkende karar kılınıp oluşturulmuştur (138). Bu 17 değişken 12 fizyolojik kriter, yaş, yoğun bakıma kabul tipi (planlı cerrahi, planlı olmayan cerrahi ya da medikal) ve altta yatan hastalıkla ilgili üç kriterden (kronik sağlık durumu: AIDS, metastatik kanser ve hematolojik malignite) meydana gelmektedir(75).

Bu bu skorlamada en yüksek puan 163 olabilir ve puan ne kadar yüksekse mortalite de aynı oranda yükselir (139). Her değişkenin puanı farklıdır.

Tablo 12. SAPS II Skorlama Sistem Değişkenleri (75)

Giriş Tipi	Kronik Hastalık	Glasgow Koma Skoru
Cerrahi planlanmamış 8	Yok 0	<6 26
Medikal 6	Metastatik karsinom 9	6-8 13
Cerrah planlanmış 0	Hematolojik malignite 10	9-10 7
	AIDS 17	11-13 5
		13-15 0
Yaş	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Kalp hızı atım/dk
<40 0	<70 13	<40 11
40-59 7	70-99 5	40-69 2
60-69 12	100-199 0	70-119 0
70-74 15	≥200 2	120-159 4
75-79 16		≥160 7
>80 18		
Vücut ısı °C	*PaO ₂ /Fi O ₂ mmHg	İdrar debisi L/24
<39 0	<100 11	<0.5 11
≥39 3	100-199 9	0.5-0.99 4
	≥200 6	≥1 0
Serum üre/BUN mg/dl	Beyaz küre mm	Potasyum mEq/L
<28 0	<1000 12	<3 3
28-83 6	1000-19000 0	3-4.9 0
≥84 10	≥20000 3	≥5 3
Sodyum mEq/L	HCO ₃ mEq/L	Bilirubin mg/dl
≥145 1	<15 6	<4 0
125-144 0	15-19 3	4-5.9 4
<125 5	≥20 0	≥6 9

2.1.8. Sepsis Tedavisi

A. Başlangıç Resüsitasyonu (77)

1. Sepsis ve septik şok tıbbi olarak acil durumlar olup tedavi ve resüsitasyona hemen başlanması önerilir
2. Sepsisin neden olduğu hipoperfüzyon resüsitasyonunda ilk 3 saat içine en az 30 mL/kg intravenöz (İV) kristalloid verilmesi önerilir (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi)
3. İlk sıvı tedavisinin ardından ek sıvıların sık aralıklar ile tekrar değerlendirilen hemodinamik durumun kılavuzluğunda ayarlanması önerilir (BPS)
Hemodinamik durumun tekrar değerlendirilmesi kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, solunum hızı, ateş, idrar çıkışı ve mümkün olan non-invaziv ve invaziv diğer parametrelerle önerilir.
4. Şok tipinin belirlenmesi için klinik muayene net bir tanıya götürmediğinde ileri hemodinamik değerlendirme önerilir (BPS)
5. Şartlar uygunsa sıvı yanıtılığının tahmini için statik değil dinamik değişkenlerin kullanılması önerilir (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)
6. Vazopressör ihtiyacı bulunan şok hastalarında 65 mm Hg başlangıç hedef ortalama arter basıncı (OAB) önerilir (Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
7. Doku hipoperfüzyonu göstergesi olarak laktat düzeyinin yüksek olduğu hastalarda resüsitasyonun laktatı normal düzeye getirmeye yönelik sürdürülmesi önerilir (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

B. Sepsis Taraması ve Performans Gelişimi

Hastane ve sağlık sistemlerinin sepsis için, akut hastalığı olan, yüksek riskli hastalar için sepsis taramasını içeren performans geliştirme programları olması önerilir (BPS) (77).

C. Tanı

Sepsis ve septik şok şüphesi olanlarda antimikrobiyal başlanmasında belirgin bir gecikmeye neden olmayacaksa antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce enfeksiyon kaynağı olabileceği düşünülen bölgelerden uygun rutin mikrobiyolojik kültürlerin (aerobik-anaerobik en az 2 set kan dahil) alınması önerilir (BPS). Antimikrobiyal başlamasını takiben dakikalar ve saatler içinde mikroorganizmalar temizlenmeye başlayacağı için öncesinden kültür alınması önerilir. Kültürde organizmanın izole edilmesiyle antimikrobiyal tedavi düşürülebilir ve antibiyogram sonucuyla da antimikrobiyal tedavi duyarlılık düzeyine göre yeniden ayarlanabilir. Enfeksiyon odağı olabilecek büyük bölgelerden kültür gönderilmesi önerilmekle birlikte rutin olarak bronkoskopi ya da operasyon gibi invaziv prosedür gerektirecek kültürler önerilmez. Kültür gönderilmesi için antimikrobiyal tedavi için maksimum gecikme 45 dakika olacak şekilde önerilir. Enfeksiyonun öngörülebilir bir odağı söz konusuysa kan dışında diğer kültürlerin gönderilmesi gereksizdir (77).

D. Antimikrobiyal Tedavi (77)

1. Hem sepsis hem de septik şok için tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve bir saat içinde intravenöz antimikrobiyal başlanması önerilir (Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi; düzey her iki durum için geçerli)

İV bolus ya da hızlı infüzyonla verilebilecek ilaçlar önerilmekle birlikte intravenöz ya da intraosseöz erişimin kısıtlı olduğu hallerde uygun olan ajanlar intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

2. Sepsis ya da septik şokla gelen hastalar için bütün olası patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu bir ya da daha fazla antimikrobiyal önerilir (Bakteriyel ve mantar veya viral, güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
3. Patojen belirlenip duyarlılığı gösterildiğinde ve/veya klinik düzelme sağlandığı zaman antimikrobiyal tedavinin daraltılması önerilir (BPS)
4. Enfekte olmayan kaynaklı ciddi inflamatuvar durumu olan hastalarda

5. Ciddi pankreatit ve yanık gibi enfekte olmayan kaynaklı ciddi inflamatuvar durumu olan hastalarda devamlı sistemik antimikrobiyal profilaksi önerilmez.

Daha önceki kılavuzlarda ciddi nekrotizan pankreatit için profilaktik sistemik antimikrobiyal kullanımı önerilmiş olsa da güncel kılavuzlarda bu yaklaşımdan kaçınılması öne çıkarılmıştır. Benzer şekilde ciddi yanığı bulunan hastalar için daha önce devamlı sistemik antimikrobiyal profilaksi uygulanmış ise de yakın zamanlı meta analizlerde bu yaklaşımın klinik faydasının belirsiz olduğu ileri sürülmüştür. Güncel yanık kılavuzlarında devamlı sistemik antimikrobiyal profilaksi önerilmemektedir.

6. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyallerin doz stratejilerinin kabul edilen farmakokinetik/farmakodinamik kurallara ve ilaca özgü özelliklere göre en faydalı olacak biçimde ayarlanması önerilir (BPS)
7. Septik şok başlangıç yönetiminde en muhtemel bakteriyel patojene ilişkin ampirik kombinasyon tedavisi (Farklı sınıftan en az iki antibiyotik) önerilir (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
8. Şok olmaksızın bakteriyemi ve sepsis dahil diğer ciddi enfeksiyonlarda sürdürülen tedavi için rutin olarak kombinasyon tedavisi verilmemesi önerili (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
9. Nötropenik sepsis/bakteriyemi tedavisi için rutin olarak kombinasyon tedavisi kullanılmaması önerilir (Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
10. Septik şok için başlangıçta kombinasyon tedavisi kullanılmış ise klinik düzelme ve/veya enfeksiyonun hafıflediğine yönelik kanıtlara yanıt olarak ilk birkaç günde kombinasyon tedavisinin devam ettirilmemesi suretiyle azaltılması önerilir. Bu öneri hem hedefe yönelik (Kültür pozitif enfeksiyonlar) hem de ampirik (Kültür negatif enfeksiyonlar) kombinasyon tedavisini kapsar (BPS).

11. Sepsis ve septik şok ile ilişkili ciddi enfeksiyonların hemen hemen hepsi için 7-10 gün süresince antimikrobiyal tedavi önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
12. Klinik yanıtı yavaş olan, enfeksiyon odağı drene edilebilir olmayan, S.aureus bakteriyemisi, bazı fungal ve viral enfeksiyonlarda veya nötropeni dahil immun yetmezliği olan hastalarda daha uzun süreler uygundur (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
13. Özellikle batın içi veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolünü takiben hızlı klinik iyileşme gösteren ve anatomik olarak komplike olmayan piyelonefriti olan bazı hastalarda, daha kısa süreler uygundur (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
14. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavinin azaltılması için günlük değerlendirme önerilir (BPS).
15. Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavinin süresinin kısaltılmasını desteklemek için prokalsitonin düzeyi ölçümü kullanılabilir (zayıf öneri, zayıf kanıt kalitesi).
16. Başlangıçta sepsis olduğu düşünülen, ancak sonradan enfeksiyon için klinik kanıtların sınırlı olduğu hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesini desteklemek için prokalsitonin düzeylerinin kullanılabilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

E. Kaynak Kontrolü (77)

1. Sepsis ya da septik şoktaki hastalarda olabildiğince hızlı şekilde eğer kaynak kontrolü gerektirecek bir enfeksiyon odağı var ise belirlenmesi veya dışlanması, tanı konduktan sonra medikal ve lojistik olarak en hızlı şekilde gerekli kaynak kontrolünün sağlanması önerilir (PBS).
2. Diğer vasküler erişim sağlandıktan sonra, sepsis veya septik şokun muhtemel nedeni olabilecek damar yollarının ivedilikle çıkartılması önerilir (PBS).

F. Sıvı Tedavisi (77)

1. Sıvı verilmesinin hemodinamik faktörler iyileşmeye devam ettikçe devam ettirildiği sıvı challenge tekniği önerilir (BPS).
2. Sepsis ve septik şoktaki hastalarda başlangıç resüsitasyonu ve sonrasında damariçi volüm replasmanında kristalloidler önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
3. Sepsis ve septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonu için dengeli kristalloid veya salin kullanımı tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
4. Sepsis ve septik şok hastalarında, hastaların yüksek miktarda kristalloid gereksinimi olduğunda, başlangıç resüsitasyonu ve sonrasında damariçi volüm replasmanında kristalloidlere ek olarak albümin kullanılması tavsiye edilir (zayıf öneri, zayıf kanıt kalitesi).
5. Sepsis ve septik şok hastalarında, damariçi volüm replasmanı için hidroksietil nişasta (HES) kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).
6. Sepsis ve septik şok hastaları resüsite edilirken jelatine nazaran kristalloid kullanımı tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

G. Vazoaktif İlaçlar (77)

1. Birinci seçenek vazopressör olarak norepinefrin önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
2. OAB'yi hedeflenen düzeye yükseltmek amacıyla norepinefrine vazopressin (0.03 U/dk'ya kadar) (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi) veya epinefrin (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi) eklenmesi veya norepinefrin dozunu azaltmak için vazopressin (0.03 U/dk'ya kadar) eklenmesi (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi) tavsiye edilir.

3. Norepinefrine alternatif vazopressör ajan olarak dopamin kullanılması sadece seçilmiş hastalarda tavsiye edilir (ör. taşiaritmi riski düşük olan ve absolu veya rölatif bradikardisi olan hastalar) (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
4. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).
5. Yeterli sıvı yüklemesi ve vazopressör ajana rağmen inatçı hipotansiyon kanıtları olan hastalarda dobutamin kullanılması tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

Eğer başlanırsa, vazopressörlerde doz ayarlanması perfüzyonu yansıtan bir sınır gözetilerek titre edilmeli ve ajan hipotansiyonun kötüleşmesi ve aritmiler gibi bir görünüm varsa azaltılmalı veya kesilmelidir.

Noradrenalin, vazokonstrüktif etkileri ile OAB'yi yükseltir. Dopamin ile kıyaslandığında kalp hızı ve strok volümde çok az artış olur.

Dopamin, strok volüm ve kalp hızında artışa bağlı olarak OAB ve kardiyak outputu artırır. Noradrenalin dopaminden daha güçlüdür ve septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmede daha etkili olabilir.

Dopamin özellikle sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalarda daha yararlı olabilir ancak norepinefrinden daha fazla taşikardiye yol açar ve daha aritmojeniktir. Ayrıca hipotalamopitüiter aks yanıtını da etkileyerek immunsupresif etki ortaya çıkartabilir.

İnsan ve hayvan çalışmalarında epinefrin infüzyonunun splanknik dolaşımda yıkıcı etkileri olduğu ve hiperlaktatemi meydana getirdiği öne sürülmüş. Buna rağmen, norepinefrin ve epinefrini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda epinefrin ile klinik sonuçlarda kötüleşme gösterilmemekle birlikte, ilaca bağlı yan etkilerde artış gösterilmiş.

Erken septik şokta vazopressin düzeylerinin arttığı, ancak sepsisin devam ettiği 24-48 saat içerisinde septik şokta vazopressin düzeylerinin normalden düşük olduğu

bildirilmiş. Diğer vazopressörlere dirençli olan hastalarda düşük doz vazopressinin kan basıncını yükseltmede etkili olabileceği öne sürülmüş.

Fenilefrin pür alfa adrenerjik agonist olmakla birlikte, fenilefrinle ilgili sepsis için klinik veri kısıtlıdır. Splanknik vazokonstriksiyon potansiyeli bilinmekle birlikte, sepsis için ileri çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Levosimendan kardiyak miyositlerde kalsiyum yanıtılığını artırır ve ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak hem inotrop hem de vazodilatör özellik gösterir. sepsisin sebep olduğu miyokardiyal depresyon durumunda kullanılması önerilir. Ancak dobutamin ve levosimendanın karşılaştırıldığı çalışmalarda levosimendanın üstünlüğü gösterilememiştir.

Bazı hastalar, oksijen sunumunu arttırmaya yönelik inotropik tedaviden doku perfüzyonunun düzelmesi ile fayda görürler. Sol ventrikül dolumu ve OAB'yi uygun olan düşük kardiyak outputlu hastalarda dobutamin birinci tercih inotropik ajandır (74).

6. Vazopressör ihtiyacı olan tüm hastalarda şartlar müsaitse ilk fırsatta arteryel kateter yerleştirilmesi tavsiye edilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

H. Kortikosteroidler

Septik şok hastalarının tedavisinde yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi hemodinamik stabiliteyi sağlayabiliyorsa iv hidrokortizon kullanılmaması önerilir. Eğer bu hedefe ulaşılamıyorsa, 200 mg/gün iv hidrokortizon önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi) (74).

I. Kan Ürünleri (77)

1. Miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama gibi hafifletici sebeplerin olmadığı erişkinlerde, kırmızı kan transfüzyonu ancak hemoglobin düzeyi < 7.0 g/dL olunca önerilir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).

TRISS ve ProCESS çalışmalarında liberal kırmızı kan transfüzyonunun kısıtlı transfüzyona üstünlüğü gösterilmemiş.

2. Sepsis ilişkili aneminin tedavisinde eritropoietin kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
3. Kanama veya invaziv prosedür planı yok ise, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için taze donmuş plazma kullanılmaması önerilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi).
4. Belirgin kanama yok ise $<10.000/\text{mm}^3$, hastada kanama riski var ise $<20.000/\text{mm}^3$ sınırında profilaktik platelet transfüzyonu önerilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv prosedürler için daha yüksek düzeyler $[\geq 50.000/\text{mm}^3 (50 \times 10^9/\text{L})]$ tavsiye edilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

J. İmmunglobulinler

Sepsis ve septik şok hastalarında IV immunglobulin kullanılmaması önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi) (77).

K. Kan Purifikasyonu

Kan purifikasyon teknikleri kullanımı ile ilgili öneri yoktur (77).

L. Antikoagülanlar (77)

1. Sepsis ve septik şok tedavisi için antitrombin kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
2. Sepsis ve septik şok tedavisinde thrombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili öneri yoktur.

M. Mekanik Ventilasyon (77)

1. Sepsisin neden olduğu Akut Solunum Sıkıntısı Sendromlu (ARDS) erişkin hastalarda 12 mL/kg yerine 6 mL/öngörülen vücut ağırlığı kg tidal hacim hedefi kullanılması önerilir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).

2. Sepsisin neden olduğu ARDS'li erişkin hastalarda plato basıncı için daha yüksek basınçlardan ziyade 30 cm H₂O plato basıncı üst limit hedefi kullanılması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
3. Sepsisin neden olduğu orta ila ciddi ARDS'li erişkin hastalarda daha düşük PEEP'ten ziyade daha yüksek PEEP kullanılması önerilir (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi).
4. Sepsisin neden olduğu ciddi ARDS'li erişkin hastalarda atelektazileri açma (recruitment) manevrası kullanılması tavsiye edilir (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi).
5. Sepsisin neden olduğu ARDS'li erişkin ve PaO₂/FiO₂ oranı < 150 olan hastalarda supin pozisyondan ziyade yüzüstü pozisyon kullanılması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
6. Sepsisin neden olduğu ARDS'li erişkin hastalarda yüksek frekanslı ossilatör ventilasyonu (HFOV) kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
7. Sepsisin neden olduğu ARDS'li hastalarda noninvaziv ventilasyon ile ilgili öneri yoktur.
8. Sepsisin neden olduğu ARDS'li erişkin ve PaO₂/FiO₂ oranı < 150 olan hastalarda nöromüsküler bloker ajanların ≤48 saat kullanılması tavsiye edilir (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi).
9. Sepsisin neden olduğu kanıtlanan ARDS'li hastalardan doku hipoperfüzyon kanıtı olmayanlar için ihtiyatlı bir sıvı stratejisi önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

Düşük kilo alımı artmış oksijenasyon ve daha az gün mekanik ventilasyon ile ilişkili bulunmuş. Sıvı infüzyonunun ve kilo alımının kısıtlandığı ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastanede kalma süresi kısalmış (77).

10. Sepsisin neden olduğu ARDS'li bronkospazmı olmayan hastaların tedavisi için B₂ agonist kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

Bu hastalarda sıklıkla vasküler geçirgenlik artışı olduğundan, B agonistler alveoler ödem gelişimini hızlandırabilir (77).

11. Sepsisin neden olduğu ARDS hastaları için pulmoner arter kateterinin rutin kullanımı önerilmemektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).
12. ARDS olmaksızın sepsisin neden olduğu solunum yetmezliği olan erişkin hastalarda yüksek tidal hacimden ziyade düşük tidal hacim kullanılması tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
13. Aspirasyon riskini sınırlandırmak ve ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) gelişimini önlemek için mekanik ventilasyon altındaki sepsis hastalarının yataklarının başının 30 ila 45 derece kaldırılması önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
14. Sepsis olan mekanik ventilatör hastalarından weaning için hazır olanlarda spontan nefes denemesi önerilir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).
15. Sepsisin neden olduğu solunum yetmezlikli mekanik ventilatöre bağlı hastalarda weaning protokolü kullanılması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

N. Sedasyon ve Analjezi

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda özel titrasyon noktaları hedeflenerek devamlı veya aralıklı sedasyonun mümkün olan en az seviyeye indirilmesi önerilir (BPS) (77).

O. Glukoz Kontrolü (77)

1. Sepsisli yoğun bakım hastalarında kan glukoz yönetimine, ardışık iki glukoz düzeyinin > 180 mg/dL olduğunda insülin dozunun ayarlandığı protokollü yaklaşım önerilir. Bu yaklaşım glukoz üst sınırı olarak ≤ 110

mg/dL yerine ≤ 180 mg/dL'ı hedeflemelidir (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).

2. İnsülin infüzyonu alan hastalarda, glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar kan glukoz değerlerinin her 1 ila 2 saatte bir, sonrasında insülin infüzyonu alanlarda 4 saatte bir takip edilmesi önerilir (BPS).
3. Kapiller kandan hasta başı test ile bakılan glukoz düzeylerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir çünkü bu tip testler arteriyel kan veya plazma glukoz değerlerini doğru ölçemeyebilirler (BPS).
4. Glukometre ile hasta başı test için kapiller kan yerine eğer hastada arteriyel katater varsa, arteriyel kan kullanımı tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

P. Renal Replasman Tedavisi (77)

1. Sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda devamlı renal replasman tedavi (RRT) veya aralıklı RRT'nin ikisi de tavsiye edilir (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi).
2. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda sıvı dengesi yönetimini kolaylaştırmak için RRT tavsiye edilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi).
3. Sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda, diyaliz için başka endikasyonu bulunmayan, kreatininde artış veya oligüri için RRT tavsiye edilmez (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

R. Bikarbonat Tedavisi (77)

pH > 7.15 olan, hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidemili hastalarda hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat tedavisi tavsiye edilmez (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi).

S. Venöz Tromboemboli (VTE) Profilaksisi (77)

1. Bu ajanların kullanımına kontrendikasyonun bulunmadığı durumlarda VTE olasılığına karşı farmakolojik profilaksi (anfraksiyone heparin [UFH] veya düşük molekül ağırlıklı heparin [DMAH]) önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
2. Kontrendikasyon yokluğunda VTE profilaksisi için UFH'dan ziyade DMAH önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
3. Mümkün olduğunda, farmakolojik VTE profilaksisi ile mekanik profilaksi kombinasyonu önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
4. Farmakolojik VTE profilaksisi kontrendike olduğunda mekanik VTE profilaksisi önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

T. Stres Ülseri Profilaksisi (77)

1. Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması için risk faktörleri bulunan sepsis ve septik şok hastalarına stres ülser profilaksisi verilmesi önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
2. Stres ülser profilaksisi endike olduğunda, proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılması tavsiye edilir (zayıf öneri, zayıf kanıt kalitesi).
3. GİS kanama için risk faktörü bulunmayan hastalarda stres ülser profilaksisi önerilmez (BPS).

U. Beslenme (77)

1. Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalar enteral olarak beslenebiliyorsa, tek başına erken parenteral beslenme veya enteral beslenme ile kombine olarak parenteral beslenme verilmemesi (bunun yerine erken enteral beslenme başlanması) önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

2. Erken enteral beslenmenin uygulanabilir olmadığı sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda ilk 7 günden sonra tek başına parenteral beslenme veya enteral beslenme ile kombine olarak parenteral beslenme verilmemesi (bunun yerine iv glukoz ile başlamak ve tolere edilebildiği düzeyde enteral beslenmeye geçilmesi) önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
3. Enteral olarak beslenebilecek sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda açlık veya sadece iv glukoz yerine erkenden enteral beslenmeye başlanması tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
4. Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda hem erken trofik/hipokalorik hem de erken tam enteral beslenme tavsiye edilir; başlangıç stratejisi trofik/hipokalorik beslenme ise, hasta toleransına göre beslenme enterale ilerletilmeli (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi).
5. Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda immün destekleyici olarak omega 3 yağ asitlerinin kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
6. Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda gastrik rezidü hacmin (GRV) rutin monitorizasyonu tavsiye edilmez (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi). Buna rağmen, beslenme intoleransı olan veya aspirasyon riskinin yüksek olduğu hastalarda gastrik rezidü ölçümü tavsiye edilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi).
7. Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda beslenme intoleransı var ise prokinetik ajan kullanımı tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
8. Beslenme intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski bulunan sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda pilorun ilerisine uzanan beslenme tüpleri yerleştirilmesi tavsiye edilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
9. Sepsis ve septik şok tedavisi için iv selenyum kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

10. Antioksidan koruma sağlaması amacıyla sepsiste düzeylerinin düştüğü bilinen selenyum tedavisi bir dönem hastalara verilmiş, ancak mortaliteye etkisinin olmadığı gösterildiğinden önerilmemektedir.
11. Sepsis ve septik şok tedavisi için arjinin kullanılmaması önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
12. Sepsis ve septik şok tedavisi için glutamin kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
13. Sepsis ve septik şokta karnitin kullanımı ile ilgili öneri yoktur.

Ü. Bakım Hedeflerinin Ayarlanması (77)

1. Hasta ve aileleri ile bakım hedefleri ve prognozun konuşulması önerilir.(BPS)
2. Bakım hedeflerine tedaviyi ve yaşam-sonu bakımı planlamasını dahil ederek palyatif bakım kurallarından faydalanılması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).
3. Bakım hedefleri, uygulanabileceği en erken dönemde belirlenmeli ancak bu yoğunbakım yatışından sonra 72 saati geçmemelidir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

2.2. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Beslenme Desteği

Nutrisyon desteği yoğun bakım tedavisinin rutin parçalarından birisi olup yoğun bakım hastalarının beslenme yetersizliklerinden korunması ve tedavi edilmesinde hayati öneme sahiptir.

İnsan vücudundaki bütün fonksiyonları etkileyebilen, ayrıca kinikte çoğu zaman üzerinde fazla durulmayan önemli faktörlerden birisi beslenme durumudur (78). Yetersiz besin alımı yahut sindirilmiş besinleri kullanma ve absorbe etmede yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkan besin eksikliği durumu “malnütrisyon” olarak adlandırılır (79-81). Malnütrisyon klinik tedavi ve izlemde önemli bir durumdur. ayrıca yara

iyileşmesinde bozulma ve gecikme, immün sistemde baskılanma, kognitif fonksiyonlarda gerileme ve genel olarak fonksiyonel kapasitelerde azalma gibi pek çok önemli klinik durumun ortaya çıkmasında da etkilidir (78).

Malnutrisyon oranları hastanaya yatan hastalarda hastane tipi, hastanenin bulunduğu bölge, araştırmanın yapıldığı popülasyona göre farklılık arz etmekle beraber %15-60 arasında değişmektedir (84-92). Malnütrisyonlu hastaların malnütrisyonlu olmayanlara kıyasla mortalite ve morbidite oranının daha yüksek, hastanede kalış süresinin daha uzun ve ilaç kullanımının da daha fazla olduğu belirtilmiştir (85). Yoğun bakım hastalarında malnütrisyon görülme oranı oldukça yüksektir. Hastaların YBÜ'ye kabul edildiğinde malnütrisyonlu olabileceği ya da kabul sonrası süreçte kritik hastalığa bağlı olarak da malnütrisyon gelişebileceği bildirilmiştir. YBÜ hastalarında malnütrisyon prevalansı %30-50 arasındadır (86,87). Hill ve ark. (88) majör cerrahi geçiren hastaların %50'sinde beslenme durumunun bozuk olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da ventilatör desteği alan hastaların %38'inde malnütrisyon tespit edilmiştir (89). Giner ve ark. (86) yaptıkları çalışmada YBÜ'deki hastalarda %42 oranında malnütrisyon tespit etmişlerdir. Yi-Chia Huang ve ark. (90) ise mekanik ventilatör ile YBÜ'de takip edilen hastaların tamamında malnütrisyon tespit etmişlerdir. Önemli olan YBÜ'de hastaların nütrisyon durumunun erken zamanda belirlenip uygun beslenme desteğinin başlanmasıdır. Böylelikle hastaların ventilatör bağımlılığı, YBÜ yatış süresi ve mortalite oranının azalacağı bildirilmiştir. YBÜ hastalarında malnütrisyon, enfeksiyon ve multipl organ yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açarak yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına, morbidite ve mortalitede artışa neden olabilmektedir (91).

2.2.1 Yoğun Bakım Hastalarında Malnütrisyonun Değerlendirilmesi

YBÜ hastalarında malnütrisyonun tanımlanması için klinik, antropometrik, kimyasal ve immünolojik parametreler kullanılabilir. Beraber YBÜ hastalarında malnütrisyonu tek başına hem sensitif hem de spesifik olarak tanımlayabilecek ideal bir test bulunmamaktadır. Pratikte bütün yöntemlerin belirli durumlar için kendine göre sınırları söz konusudur (92). Daha önce yapılan çalışmalarda laboratuvar değerleri, antropometrik ölçümler ve farklı testlerin kullanılmasına karşın çeşitli değerlendirme yöntemleri ile farklı oranlarda malnütrisyon tespitinde yanlış pozitif ve yanlış negatif

sonuçlar tespit edilmiştir. Çoğu laboratuvar parametrelerinin nütrisyon tedavisinin takibinde yararlı olduğu, olguların nütrisyon durumunun tespit edilmesine hastaya belli bir süre ayırarak iyi bir anamnez ve fizik muayeneyle çok daha değerli bilgiler elde edileceği belirtilmiştir (93).

- **Anamnez ve fizik muayene:** Hastanın son dönem iştah durumu, kilo kaybı, almış olduğu tedaviler ve kullandığı ilaçların sorgulandığı öyküyü içermelidir. Aynı zamanda son dönemde fark edilen fonksiyonel kapasite değişikliği, GİS yakınmaları, çiğneme ve yutma fonksiyonları, mevcut hastalık durumları, kemoterapi ve malignite öyküsü, alkol ve sigara gibi kronik alışkanlıklar beslenme durumunun belirlenmesinde önemli olan faktörlerdir. Bir ayda %5'in ya da son 6 ayda %10'un üzerinde istemsiz kilo kaybı malnütrisyonu düşündürmekle beraber bazı YB haslarında mevcut demden ötürü vc ağırlığı her zaman gerçek VKİ'yi doğru göstermeyebilir. Temporal ve çiğneme kaslarının atrofiye uğramış olması ve gözlerinin kmş olması, ayak bileklerinin ödemli olması, kseroftalmi, keratoplazmi, anemi bulguları, dil rengine değişiklik ve glossit, ekstremitelerde döküntüler malnütrisyon lehine bulgular olarak dşnlmelidir. Vc Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m²); VKİ'yi değerlendirirken de hastanın anamnezi çok önemlidir. Diğer yöntemler kullanılmadığında veya son dönem hastalık hikyesi göz önünde bulundurulmaz ise YBÜ'de yanıtıcı sonuçlar elde edilebilir (92, 94, 95).

- **Antropometrik lmler:** Bu lmler hastanın nutrisyon durumunu gösteren anatomik değişikliklere ilişkin bilgi verir. YBÜ'de antropometrik parametreleri kateterler, tedavi için kullanılan hatlar, hasta yatış pozisyonları ve erişimi sınırlayıcı diğer faktörler sebebiyle değerlendirmek zordur. Cilt kalınlığı, kol çevresi gibi ölçümlerin yorumlanması değişkenlik gösterebilir ve YBÜ'de malnütrisyon değerlendirmesinde yeterli olmadığı düşünülmektedir (92).

- **Biyokimyasal Parametreler:** Beslenme durumunun değerlendirilmesinde biyokimyasal parametreler YB dışındaki hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Visseral protein markerları (serum albümin, pre-albumin ve transferrin) ve immünolojik parametreler (total lenfosit sayısı) her ne kadar mortalite ve morbidite ve infeksiyon insidansı ile ilişkili olsa da, YB'deki hastanın beslenme durumunu iyi yansıtmayabilir ve beslenme tedavisinin etkinliğini göstermede sensitif değildir. Ayrıca salınımları

infeksiyondan ve inflamasyondan etkilenebilir. YBÜ’de bu parametreler kritik hastalığa bağlı olarak da değişebilir (82, 94).

- **Kreatinin İndeksi:** Hastanın 24 saatlik idrar kreatinin değeri, boya göre standardize edilmiş değerler ile karşılaştırılarak Kreatinin Boy İndeksi (KBİ) hesaplanır. Bu hesaplamaadan çıkan sonuca göre yüzde olarak nütrisyon durumu belirlenir. KBİ yaş, diyet, egzersiz, stres ve böbrek hastalığı gibi durumlardan etkilenebilmektedir (93).

- **Nitrojen Dengesi:** Yirmidört saatlik idrar toplanması iyi yapıldığı takdirde en güvenilir test olarak kabul edilmektedir. Ayrıca septik hastalarda protein dengesini yansıtabilir $[(\text{Alınan protein}/6.25) - (24 \text{ saatlik idrar nitrojeni}/0.8) + 2]$. Bu değeri +2 ile +4 arasında tutarak hastanın anabolik tarafta olması sağlanabilir. Kritik hastalık geliştiği dönemde ve beslenme desteği başladıktan sonra belli aralıklarla takibi uygundur (94,96).

- **Subjektif Global Değerlendirme (SGD):** Yatan hastalarda malnütrisyon sıklığını belirlemek için ASPEN. (American Society For Parenteral and Enteral Nutrition), SGD’nin rutin kullanımını önermektedir. SGD, yoğun bakımda kullanılmak üzere özel olarak belirlenmiş değildir, ama ilk değerlendirme stratejisi olarak yararlı olabilir. Bununla birlikte, SGD hafif yetersiz beslenme belirtileri olan hastaları ve ödemin eşlik ettiği konjestif kalp yetmezliği gibi rahatsızlıkları olan hastaları değerlendiremeyebilir. Sungurtekin ve ark. SGD’nin YBÜ’nde yetersiz beslenme ve sonuçlarını belirlemede faydalı olup olmadığını araştırmışlar, araştırma sonunda, SGD’nin basit ve yoğun bakımda hastaların prognozunu tahmin edebilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (97).

- **NRS 2002:** ESPEN (European society of Parenteral and Enteral Nutrition) tarafından yayınlanan NRS 2002, hastanede yatan hastalarda oluşan yetersiz beslenmenin oluşma riskini saptama, yetersiz beslenmiş hastaları bulma ve de nütrisyon desteğinin yeterliliğini değerlendirme amacıyla YBÜ hastaları için de kullanılan nütrisyon değerlendirme testidir (81). YBÜ hastalarında NRS 2002’nin geçerliliği var olan randomize klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca bu test hastalığın şiddetiyle artmış nütrisyonel ihtiyaçları derecelendirir (83). NRS 2002 testi iki aşamadan oluşur. İlk aşamada 4 adet soru bulunmaktadır. Eğer ilk bölümdeki sorunun herhangi biri ‘evet’

ise, 2. basamaktaki tarama yöntemine geçilir. Eğer tüm soruların yanıtı ‘hayır’ ise, hasta her hafta tekrar taranmalıdır. İkinci aşamada ise skorlama yapılarak hastalar değerlendirilir. NRS 2002’ye göre toplam skor 3 veya daha fazla ise hasta için beslenme planlaması yapılmalıdır.

YBÜ hastalarında malnütrisyon değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler ve testler ideal değildir ve ciddi limitasyonları vardır. ASPEN tarafından yayınlanan kılavuzlarda, geleneksel beslenme değerlendirme araçlarının (albumin, prealbumin ve antropometri) yoğun bakım için çok fazla geçerli olamayacağı belirtilmektedir. Beslenme durumu değerlendirmesinde esas önemli olanın hastanın YBÜ’ne kabul öncesindeki besin alımı ve kilo kaybının, hastalık şiddet düzeyinin, komorbid hastalıkların ve gastrointestinal sistem fonksiyonunun değerlendirilmesinin olduğu beslenme kılavuzlarında yer almaktadır (94, 98, 99).

2.2.2 YBÜ Hastalarının Enerji İhtiyacının Belirlenmesi

Hastaların enerji tüketimi, metabolik aktiviteye göre değişkenlik gösterebilir. Yaş, cinsiyet, vücut yüzeyi, vücut ağırlığı, boy, çevresel faktörler, fiziksel aktivite, uyku ve uyanıklık durumu, alınan besinler ve hormon düzeyleri metabolik aktiviteyi etkileyebilir. Hastaların enerji ihtiyacı doğru yöntem kullanılarak belirlenirse doğru ve etkili nütrisyon desteği verilebilir (100). İndirekt kalorimetri yöntemi, total enerji gereksiniminin ölçülmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir (100). Hastanın soluduğu havadaki O₂ ve CO₂ konsantrasyonları bu yöntemle belirlenir ve formül ile enerji tüketimi hesaplanır. Ölçümler spontan soluyan hastalarda özel başlıklar, ventilatör desteğindeki hastalarda ise hasta ile ventilatör devresi arasındaki ölçüm aletleri ile yapılır. Oldukça pahalı bir yöntem olduğu için her hasta için rutin uygulamaya girememiştir (92). Enerji tüketimi ve gereksiniminin hesaplanmasında çok sayıda formül geliştirilmiş olup en çok bilinen ve YBÜ için kullanılanı Harris ve Benedict tarafından geliştirilen yöntemdir. Bu formülasyonda hastanın boyu, vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyeti dikkate alınarak Bazal Metabolizma Hızı (BMH) ölçülebilir. Toplam enerji ihtiyacının hesaplanabilmesi için bazı faktörlerin ilave edilmesi gerekmektedir (Tablo 13) (92, 100).

Tablo 13. Harris-Benedict Formülünde Kullanılan Parametreler

AKTİVİTE FAKTÖRÜ (AF)	HASTALIK FAKTÖRÜ(HF)		TERMAL FAKTÖR (TF)
Yatakta hareketsiz-1,2	Basit açlık0,85	Politravma1,5	38°C 1,1
Yatakta hareketli-1,25	Postoperatif1,1	Travma+sepsis 1,6	39°C 1,2
Ayakta-1,3	Kırık 1,2	Hafif yanık 1,7	40°C 1,3
Sepsis1,3		Ağır yanık 2,0	
Peritonit 1,4			

2.2.3Harris-Benedict Formülü:

Erkek: $BET (BMH) = 66 + (13,7 \times VA) + (5 \times B) - (6,8 \times Y)$

Kadın: $BET (BMH) = 655,1 + (9,6 \times VA) + (1,7 \times B) - (4,7 \times Y)$

$TET = (BET) \times (AF) \times (HF) \times (TF)$

BET: bazal enerji tüketimi; BMH: bazal metabolizma Hızı; VA: vücut ağırlığı (kg);
B: boy (m); Y:yaş (yıl); TET: toplam enerji tüketimi

Kritik hastalar için gerekli enerji ihtiyacının belirlenmesi için bir diğer öneri ise hastanın enerji ihtiyacının 25 kcal/kg gün olarak hesaplanması yöntemidir. Bu yöntemle YBÜ’de takip edilen hastaların enerji ihtiyacının büyük oranda doğru saptandığı da rapor edilmiştir (92,100).

2.2.4 YBÜ’de Malnütrisyon Riskini Artıran Faktörler

YBÜ hastaları, kritik hastalığın şiddeti ve komplikasyonlarından, yoğun bakımdaki tedavilerin karmaşıklığından, hastaların açlığı ifade etmede ve normal yemek yemedeki yetersizliklerinden ve de klinisyenin beslenme risklerini tanımadaki yetersizliğinden dolayı malnütrisyonla girmeye oldukça yatkın bir hasta grubudur (101). Hasta yoğun bakıma ilk kabulünde malnütrisyonlu olabilir veya kritik hastalığa karşı metabolik yanıt sonucu malnütrisyon gelişebilir. Ne yazık ki, hastaların beslenme durumu genellikle birçok faktöre bağlı olarak yoğun bakımda kalış süresince önemli ölçüde daha da

kötüye gidebilir. Bunların bazıları hastaya bağlı nedenler bazıları da iyatrojenik nedenlerdir. Tüm YBÜ hastalarının yarısından fazlasının yatışlarının ilk 2 haftasında almaları gereken enerji baz alındığında önemli oranda yetersiz beslendikleri rapor edilmiştir (102,103). YBÜ hastalarında, negatif protein-enerji dengesi sık görülmektedir. Bu kalori açığının oluşmasına neden olduğu düşünülen iki durum vardır; inflamasyonun indüklediği katabolik süreç ve gecikmiş beslenme veya beslenme desteği planlanmamış reçetelere bağlı olarak yetersiz kalori ve protein alımıdır (104). YBÜ hastalarında yaş, aldığı tedaviler ve hastalıklar malnütrisyon riskini artırabilmektedir. Özellikle kanser, diyabet, kardiyak veya gastrointestinal problemler besinlerin vücuda alınmasını, sindirilmesini, absorbe edilerek kullanılmasını ve vücuttan atılmasını etkileyerek yetersiz beslenmeye yol açarlar (102). Diğer yandan, YBÜ hastalarında çiğneme ve yutmadaki zorluklar, tat ve koku duyu kayıpları, titreme ve mobilizasyon problemleri hastaların beslenmelerini etkileyerek malnütrisyonu neden olabilirler. Ayrıca geçirilmiş cerrahiler, mekanik ventilasyon, kullanılan ilaçlar, drenaj tüpleri ve ostomiler hastaların enerji harcamalarını değiştirerek nütrisyon düzeylerini olumsuz etkilerler (102, 105). Beslenme tarama veya değerlendirme ve dokümantasyon eksikliği, YBÜ’de çalışan sağlık personelinin yetersiz eğitimi, beslenme sorumluluğuyla ilgili belirsizlik, YBÜ’deki hemşirelik iş yükünün artmış olması hasta dışı malnütrisyonu etkileyebilecek faktörlerdir (Tablo 14) (106).

Tablo 14. YBÜ’de Yatan Hastalarda Malnütrisyon Risk Faktörleri (136)

Hastaya bağlı risk faktörleri	Hastaya bağlı olmayan risk faktörleri
Yaş (> 60 yaş)	Malnütrisyon tanımada başarısızlık
Son dönem kilo kaybı	Beslenme tarama veya değerlendirmede eksiklik
Hastalıklar (kanser, DM, nörolojik ve kardiyovasküler rahatsızlıklar, gastrointestinal hastalıklar)	Beslenme takibinde eksiklik
İlaç tedavisi	Boy ve kilo kaydında hata
Çiğneme veya yutma problemi	Hastanın aldığı besinlerin kaydında eksiklik
Kronik alkolizm	Eksik besin alımı
Psikolojik sorunlar (apati/depresyon)	Beslenmenin öneminin kavranamamış olması
His kaybı(tat/koku)	Beslenme eğitiminde eksiklik
Artmış kayıplar (inflamatuvar bağırsak hastalığı, nefrotiksendrom)	
Hiperkatabolizma ve kas kitle kaybı	
YBÜ’de 1 haftadan fazla yatış, mekanik ventilasyon tedavisi	

2.2.5 Malnütrisyonun YBÜ'deki Etkileri

Malnütrisyonun YBÜ hastalarında birçok olumsuz etkileri olmakla birlikte hastaların prognozunu da önemli oranda değiştirmektedir (102). YBÜ hastalarında malnütrisyon, artmış morbidite, mortalite ve artan ventilatör bağımlılığı ile yoğun bakımda kalış süresi, yüksek oranlarda enfeksiyon ve bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkilidir (107). Malnütrisyon tüm YBÜ hastalarını etkilemekle birlikte özellikle sepsisli hastalarda, travma ve yanık hastalarında olumsuz etkileri daha tehlikelidir (102). Çok merkezli ve 2887 YBÜ hastasının dahil edildiği bir çalışmada, artmış enerji ve protein alımının kritik hastalarda iyileşmiş klinik sonuçlarla ilişkili görüldüğü saptanmıştır (108). Enfeksiyonlar malnütrisyonun ve eksik beslenmenin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir (109). YBÜ'de yapılan ve 138 hastanın dahil edildiği bir çalışmanın sonucunda hipokalorik beslenmenin artmış kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (110). Kırksekiz kritik hastanın dahil edildiği bir prospektif çalışmada ise, YBÜ'ne yatıştan 1 hafta sonraki enerji açığının enfeksiyöz ve diğer komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). Başka bir çalışmada ise artan enerji açığı ile akut solunum zorluğu sendromu (ARDS), renal yetmezlik, cerrahi gereksinimi, bası yarası gibi komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (111). Malnütrisyon yoğun bakım hastasında immünolojik fonksiyonu bozar, solunum paternini olumsuz etkiler, solunum kaslarında (özellikle diyafram) güçsüzlüğe ve hipoksiye yanıtta bozulmaya neden olarak ventilatör bağımlılığını uzatabilir (112). Mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların beslenme desteği iyi olanların ventilatörden ayrılma oranının daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (112,113). Ayrıca malnütrisyonun yara iyileşmesi ve anastomoz komplikasyonu ile birlikte, dekübit ülseri gelişmesinde de çok önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir (114). Özetle, immun cevapta bozulma ve enfeksiyon riskinde artma, hipoalbuminemi ile kan onkotik basıncının düşmesi sonucu ödem oluşması, yara iyileşmesinde gecikme, cerrahi sütür ve anastomozlarda görülen komplikasyonlar, gastrointestinal sistem bozuklukları, kardiyak debi ve myokardiyal kontraktilitede azalma, ventilatör desteğinden spontan solunuma geçişte güçlükler YBÜ'de malnütrisyonlu hastalarda ortaya çıkabilir ve tüm bu olumsuzluklar hastanede kalış süresinin uzamasıyla sonuçlanmaktadır (82). Hastanede kalış süresinin ve kaynak kullanımının artması ile tedavi maliyetleri de artmaktadır (102, 115).

2.2.6 YBÜ’de Nütrisyon Seçimi ve Uygulaması:

Kritik hastaların toplam enerji ihtiyacı ve beslenmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. YBÜ hastalarına ne zaman ve nasıl yeterli beslenme desteği verilmesi gerektiği tartışma konusu olmaya devam etmektedir (116). Özellikle YBÜ’de nütrisyon desteğinin amaçları malnütrisyonun önlenmesi, katabolizmanın önlenmesi ve etkilerinin en aza indirilmesi, mortalite ile komplikasyon oranlarını azaltmaktır (81). Ayrıca YBÜ’de optimal nütrisyon tedavisi vücut proteininin korunması veya restorasyonu ile yeterli miktarda enerji sağlanmasını amaçlar (117). YBÜ’de nütrisyon desteğinden en fazla malnütrisyonu olan hastalar fayda görürler (94). YBÜ’de takip edilen hastalara yeterli beslenme desteği verilmesi, malnütrisyonu ve ilişkili komplikasyonları önlemeye yardımcı olur (107). Avrupa ve ABD’de nütrisyon uygulama kılavuzlarında, hemodinamik olarak stabil olan YBÜ hastaları için enteral beslenme önerilmektedir. Travma, yanık, kafa travması, majör cerrahi ve akut pankreatit gibi tanılara sahip YBÜ hastalarında yapılmış klinik çalışmalar tarafından desteklenen kanıta dayalı uygulamalarda enteral nütrisyonun (EN) çoğu YBÜ hastalarında parenteral nütrisyonu (PN) tercih edilebileceği bildirilmiştir. Hemodinamik olarak stabil olan ve çalışan bir gastrointestinal sistem (GİS) yoluna sahip yoğun bakım hastaları için, erken (YBÜ’ye yatış sonrası 24-48 saat içinde) EN önerilmesi tedavide standart hale gelmiştir. Nütrisyon uygulamasında, enteral yolun parenteral yola göre birçok avantaj sunduğu düşünülmektedir. Enteral nütrisyonun daha fizyolojik olduğu, gastrointestinal fonksiyonun onarılması veya korunmasına yardımcı olabileceği, bağırsak villus atrofisini engellediği, intestinal perfüzyonu uyarak iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu, çeşitli hasarlara karşı bağırsak bariyerinin devamlılığını sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca YBÜ hastalarında parenteral nütrisyonu göre daha düşük enfeksiyöz komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Enteral nütrisyonun yoğun bakımda maliyet tasarrufu ile ilişkili olduğu yapılan klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Diğer yandan, hemodinamik olarak stabil olmayan (plazma/kan/serum laktat konsantrasyonları yükselen veya vazopresörler için gereksinimleri artan) hastalar genellikle enteral nütrisyon için aday olarak kabul edilmezler. Parenteral nütrisyon sağlam bir gastrointestinal sistemi olmayan veya enteral yolla istenilen enerji hedeflerine ulaşamayan kritik hastalarda gereklidir. Ancak mevcut kılavuzlar parenteral nütrisyonu başlama zamanıyla ilgili aynı fikirde değildirler. ESPEN 3 gün

içerisinde oral beslenmesi beklenmeyen, enteral nütrisyonu tolere edemeyen veya diğer kontrendikasyonları olan hastalarda 24-48 saat içerisinde PN başlamayı önermektedir. ASPEN ise malnütrisyon saptanmayan hastalarda ilk olarak intravenöz sıvı kullanımını, 7 gün sonrasında ancak parenteral nütrisyonun başlanabileceğini önermektedir. Bununla birlikte hem ESPEN hem de ASPEN YBÜ’de malnütrisyonlu hastalarda 24-48 saat içerisinde PN başlamayı önermektedirler. Enteral nütrisyon enerji ve protein hedeflerini karşılamada tek başına yetersiz olduğunda parenteral ve enteral nütrisyonun kombine kullanımı önerilmektedir (89, 108,120). ESPEN’in EN kılavuzunda, kritik hastalığın akut fazında maksimum 20-25 kcal/kg/gün, akut faz sonrası ise 25-30 kcal/kg/gün enerji seviyesi önerilmektedir. İleri derecede malnütrisyonu olan hastalarda maksimum 25-30 kcal/kg/gün seviyesi ile beslenmenin başlanabileceği ve hedef değerlere ulaşılamaz ise PN desteğinin de verilebileceği belirtilmiştir (82, 119).

Tablo 15. YBÜ’de Enteral ve Parenteral Nütrisyonun Karşılaştırılması

Enteral Nütrisyon	Parenteral Nütrisyon
Avantajları	Avantajları
Bağırsak villuslarında trofik etki	Enerji hedefine hemen ulaşma
Bağırsaklık ve bağırsak bariyer fonksiyonunun korunması	Protein-enerji dengesinin iyileştirilmesi
Enfeksiyöz riskte azalma	Aspirasyon ve gastrointestinal intolerans riski yoktur
İnsülin salgılanması ve gliseminin daha iyi düzenlenmesi	Dezavantajları
Lipid metabolizması fonksiyon bozukluğu ve hepatik disfonksiyon riski yoktur	Bağırsak mukozal atrofisi (İnsanlarda kanıtlanmış değil)
Düşük riskte refeedings sendromu ve düşük maliyet	Bakteriyel translokasyon riskinin artması
Dezavantajları	Hiperglisemi ve insülin direncinin oluşabilmesi
Enerji hedefine ulaşmada gecikme	Hipertrigliseridemi riski ve karaciğer fonksiyon bozukluğu riskinin olması
Sıklıkla negatif protein-enerji dengesi ile ilişkilidir	Refeedings sendromu riski daha yüksek
Gastrointestinal intolerans riski (kusma, aspirasyon, ishal vb.)	Yüksek maliyet

2.3. Protein Desteği

Kritik hasta için beslenme tedavisinin önemi uzun zamandır bilinmektedir (121). Kritik hastalık, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar ve artmış mortalite ile ilişkili yoğun katabolik bir süreç ile işaretlenir (122). Şiddetli hastalıktan kurtulanlar yıllarca sürebilen önemli kas güçsüzlüğü ve fiziksel sakatlığı vardır (123). Nütrisyon

tedavisinin erken başlatılması ve optimal kalori ve protein alımı bu hastalarda sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (124).

Kritik hastalıkların geç evresi sırasında, örneğin, dolaşımdaki aminoasit havuzundan kas proteinlerinin sentezini arttırma kabiliyetinin arttığı durumlarda, iyileşme sırasında yüksek protein alımının sağlanmasına yönelik büyük bir görüş birliği söz konusudur (125, 126). Bununla birlikte, kritik öneme sahip hastalığın erken evrelerinde verilecek olan protein miktarına ilişkin tartışmalı görüşler, kas proteini parçalanmasının anabolik uyaranlara direnç sonucu kas sentezini daha ağırlaştırmasıyla ifade edilir (127, 128). Kritik hastadaki protein alımıyla telafi edilecek azot kayıplarının oranı tartışma konusudur. En son yayınlanan kurallarda belirtilen önerilerden de anlaşıldığı gibi; Günde 1.2-2.5 g/kg protein (129, 130) ve “Bebek midesi” kavramı (131) ile uyumlu olarak azot kayıplarından (95, 98) daha düşük miktarda protein sağlanması. Uzmanların görüşlerine dayanan bu tutarsız görüşler, farklı miktarlarda proteinlerin ilgili son noktalar üzerindeki etkilerini değerlendiren, yeterince güçlü klinik çalışmalardan elde edilen verilerin yetersizliğini yansıtmaktadır (132).

Bu arada, sanayi şirketleri son zamanlarda yüksek miktarda protein veya amino asit içeren beslenme formüllerini pazarlamaya başladılar ve kritik hastalıkların seyri sırasında erken kullanımlarını teşvik ettiler. Bu çözümlerin pazarlanması, yasal standartların yeni bir ilaçla aynı test sırasını gerektirmediği, yani güvenliği kontrol etmek için faz I klinik araştırmaları, etkinliği değerlendirmek için faz II klinik araştırmaları ve faz III klinik çalışmalarını gerektirmediğinden mümkündür. Yeni tedaviyi mevcut bakım standardıyla karşılaştırmak. Beslenme alanında, bu sıra genellikle takip edilmez; Sonuç olarak güvenlik konusu göz ardı edilmiş olabilir (133). Bununla birlikte, klinik testin üç aşaması tarafından gündeme getirilen konular, beslenme çözümleriyle ve herhangi bir yeni terapötik yöntemle ilgilidir. Klinisyenler topluluğu daha sonra ya yüksek protein solüsyonlarının kullanımını destekleyen ya da bu uygulamaya karşı uyarıcı olan çelişkili argümanlarla bırakılmaktadır (135).

Kritik hastalığın erken döneminde yüksek miktarda protein veya amino asit sağlanmasının risk-fayda oranı büyük ölçüde bilinmemektedir. Bazıları araştırılmış, bazıları ise henüz keşfedilmemiştir (134). Önemli olarak, proteinlerin ve fiziksel aktivitenin optimal kombinasyonu bilinmemektedir (165). Bu, erken fiziksel aktivitenin

mümkün olduğu ve muhtemelen faydalı olduğu durumlarda kilit bir konudur (130, 136, 137).

Bu arada, yüksek miktarlarda proteinlerin potansiyel riskleri nedeniyle, önlem ilkesinin, yani kritik hastalığın erken evresinde, 0.3-0.8 g protein/kg/gün sağlanmasının geçerli olması gerekir. İlgili proteinleri tanımlayarak ve yatak başındaki kas fonksiyonunu yüksek protein alımının yararı için bir vekil olarak ölçerek kesinlikle fayda-risk oranının değerlendirilmesi gerekir (134).

2.4 Araştırılan Moleküller

2.4.1 Kallistatin

Kallistatin (KS), serin proteaz inhibitörü olup 1992 yılında ilk kez Chao ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (138,139). KS kallikrein bağlayıcı bir proteindir. Yapılan çalışmalarda, KS , kan basıncını düşürmek, anjiyogenezi ve tümör büyümesini inhibe etmek gibi fonksiyonları olabileceğini gösterilmiştir (140,141). Son çalışmalar, göstermiştir ki KS'in hücre ölümü, oksidatif stres ve inflamasyonu önler.(1422, 143)

KS'nin anti-inflamatuar etkisini TNF- α cevabını inhibe ederek ve endotel hücrelerinde NF- κ B yıkılımını artırarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir(144). TNF- α , interlökin 1 β ve interlökin 6 da dahil olmak üzere, lokal enfeksiyon bölgelerindeki birçok sitokin düzeyinin KS verilmesi ile azaldığı gösterilmiştir (45). Kallistatin direk olarak TNF- α 'nın endotel hücrelerinde TNF- α reseptörüne (TNFR) bağlanmasını inhibe eder. Nükleer faktör κ B aktivasyonuna ve inflamatuvar gen ekspresyonuna yol açan reaksiyonları engeller (144).

Kallistatinin renal hasar ve kardiyak iskemi-miyokard infarktüsü oluşturulan fare deneklerinde kardiyak ve renal fonksiyonları düzelttiği; oksidatif stresi, apoptozisi ve doku remodellingini azalttığı, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) salınımını

arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmalar kallistatinin apoptozis ve oksidatif stresi azaltan, NO seviyesini artıran vasküler koruyucu bir ajan olduğunu göstermektedir(146).

2.4.2 Nesfatin-1

Nesfatin-1, prekürsör protein nucleobindin 2'den (NUCB2) oluşan yeni keşfedilen bir peptittir. (147). Nesfatin-1 23.5 dakikalık yarı ömrü olan çok fonksiyonlu bir peptit hormondur (148). Nucleobindin 2 gen ekspresyonunun ürünü Nesfatin-1 santral sinir sistemi ve periferik dokularda saptanmış olan kan beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiş ve Ghrelin ile besin alımında zıt etkiye sahip potansiyel bir biyomarkerdir (149). Anorektik etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Prediyabetik ve Tip 2 Diabetes Mellitusu olan hastalarda, serum Nesfatin-1 seviyeleri daha yüksek saptanmıştır Ayrıca şizofreni hastalarında Nesfatin-1 düzeyleri yüksek saptanmış (150) ve anoreksiya ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (151). Renal iskemisi olan farelerde Nesfatin-1 uygulanmasının, kreatinin düzeylerinde belirgin azalmaya neden olduğu saptanmıştır ve bu Nesfatin-1'in gelecekteki terapötik etkisine işaret etmektedir (152). Son zamanlarda, Nesfatin-1 / NUCB 2'nin fonksiyonun, tümörler ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Prostat kanserinde yüksek NUCB 2 mRNA ve protein seviyelerinin, biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin kısalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (153,154). Kolon tümör dokusunda NUCB 2 aşırı ekspresyonu gözlenmiştir (55). NUCB 2 immünreaktivitesi hem hastalıksız sağkalım hem de endometriyal kansere özgü sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (156). Akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kontrollere göre Nesfatin-1 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (157).

2.4.3 High Mobility Group Box-1 (HMGB-1)

İlk olarak 1970 li yıllarda hücre çekirdeği içerisinde konumlanan, elektroforez bandındaki hızlı hareketleri nedeniyle high-mobility group (HMG) olarak adlandırılan

non-histon yapıda birtakım proteinler olduğu keşfedildi. High-mobility group box 1 (HMGB1) bu ailenin günümüzde fonksiyonları en iyi şekilde tanımlanan ve nükleusta en çok bulunan üyesidir. Hücrenin stres altında verdiği tepkisel cevabın düzenlenmesi; kromozomal bütünlüğün devam ettirilmesi, planlanmış otofajinin düzenlenmesi gibi hücre içindeki görevlerinin yanında, hücre dışında inflamasyon ve immün cevabın yönetimine katılır. Bütün bu stratejik görevler HMGB 1'i, enfeksiyon hastalıkları, iskemik bozukluklar, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, metabolik hastalıklar ve maligniteler için kavşak molekül haline getirmektedir (158).

Stres altında kalan hücrelerde intraselüler konumda bulunan HMGB1 hücre dışına çıkar. HMGB1 ayrıca monosit, makrofaj, NK Hücre, hepatosit, dendritik hücre, endotelial hücre ve trombositler gibi birçok hücre tipinden aktif olarak sekrete edilebilmektedir (159). Aktif salınım haricinde hücre ölümü ile pasif şekilde hücre dışına çıkarak da inflamatuvar süreci başlatır (160). HMGB1 ayrıca IL-1, ligand-12 ve lipopolisakkaritler gibi diğer moleküllerle heterokompleks oluşturarak proinflamatuvar cevabın şiddetlenmesine yol açar (161). İnflamasyonun geç medyatörü olarak ekstraselüler ortama salınan HMGB-1, *invivo* çalışmalarda endotoksin uygulamasının 8. saatinde ilk olarak tespit edilebilir ve Serum düzeyi 16-32. Saatlere kadar artarak plato çizer (162).

2.4.4 Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1 (PAI-1)

PAI-1, plazma ve endotel hücrelerinde ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) inhibitörü olarak ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır (163). PAI-1 fibrinolizisin güçlü bir inhibitörüdür. Serin proteinaz inhibitör ailesindendir. tPA ve ürokinazın major fizyolojik inhibitörüdür. PAI1'in moleküler ağırlığı 45-kDa olup yarı ömrü yaklaşık 6-7 dakikadır ve üç tipi vardır (164). PAI-1'in kaynağı trombositler, monosit, makrofaj, endotel, plazma, fibrosarkom hücreleri ve hepatositlerdir. PAI-1 karaciğer, vasküler doku ve yağ dokusu başta olmak üzere farklı dokularda aktif olarak sentezlenebilir. Etkileri Protein C, Protein S, antitrombin III, heparin kofaktör II gibi antikoagülanlar ve nitrik oksit, prostoglandinler gibi 12 endotelial kaynaklı platelet inhibitörleri ile tamamlanır (165). PAI-1'in büyük

kısmı ise aktive trombositlerden salınmaktadır.PAI-1 plazma düzeyi çok değişkenlik göstermektedir. Düzeyi yaşla beraber artmakta ve diurnal varyasyon göstermektedir. Sabah en fazla ve akşam en düşük düzeyde saptanmaktadır. Plazmada tespit edilebilir sınırlarda olup yapılan farklı çalışmalarda normal değeri 5-40 ng/ml olarak belirtilmiştir (165). PAI-1 aktivite düzeyi ise 8-15.7 IU/ml arasında değişmektedir (166). Artmış plazma PAI-1 düzeyleri tromboembolik hastalıklar, obezite, myokard infarktüsü (MI), koroner kalp hastalıkları ve sepsiste gözlenmektedir.Östrojen ve insülin gibi hormonlar da PAI-1 üretimini düzenlemektedir. Ayrıca inflamatuvar sitokinler, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), lipoprotein-a, angiotensin-II (AT-II) ve forbol esterlerinin de PAI-1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (167). PAI-1 ateroskleroz ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır (165)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun 08.05.2019 tarihli ve 178 no'lu kararıyla başlanmıştır. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.UT.19.20 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma 10.05.2019- 01.08.2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YBÜ) yatışları yapılan sepsisli hastalar ile prospektif yapılmıştır.

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) Sepsis 3 toplantısınca belirlenen tanımlara göre sepsis tanısı alan, yoğun bakımdaki yatışları 24 saatten uzun süren, 18 yaşından büyük, aydınlatılmış onam formu hasta veya yakınları tarafından imzalanan gönüllü hastalar dahil edildi. Bilinen herhangi bir inflamatuvar hastalık veya aktif malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Beslenme durumuna göre hastalar Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN) önerilerine göre grup 1 (1,3 gram/kg/gün) ve grup 2 (2 gram/kg/gün) protein alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Seçilen hastaların tamamı nazogastrik sonda ile enteral olarak beslendi. Oral beslenebilen ve parenteral beslenme desteği alınan hastalar çalışmaya alınmadı. Nazogastrik sonda ile beslenmeyi tolere edemeyen veya çalışma süresince hedeflenen protein desteği almayı tolere edemeyen ve şok gelişen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hedeflenen protein içeriğinin verilmesi amacıyla hastaların beslenme içeriği olarak Fresubin® Original Fibre (Fresenius Kabi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti) verildi.

Hasta grubunda hastalık şiddetini gösteren yoğun bakım skorum sistemlerinden APACHE II, SAPS ve SOFA skoru değerleri kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların APACHE II, SAPS ve SOFA skorları, yoğun bakıma yatışların yapılmasından sonraki ilk 24 saatte analiz edilen parametreleri kullanılarak hesaplandı.

Hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalık durumları, ilk 24 saate hesaplanan yatış APACHE II, SAPS ve SOFA skorları, yatış gününde ölçümleri yapılan lökosit sayısı, C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri kayıt altına alındı.

Rutin tetkiklerin analizi için laboratuvara gönderilen kanları 30 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hasta serumları epandorf tüplerine konularak nesfatin-1, kallistatin, plasminojen aktivatör inhibitör protein-1, high mobility group box-1 adlı tetkiklerinin analizi için çalışma gününe kadar -80C'de saklandı.

High mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri sandwich-ELISA yöntemi ile belirlendi.

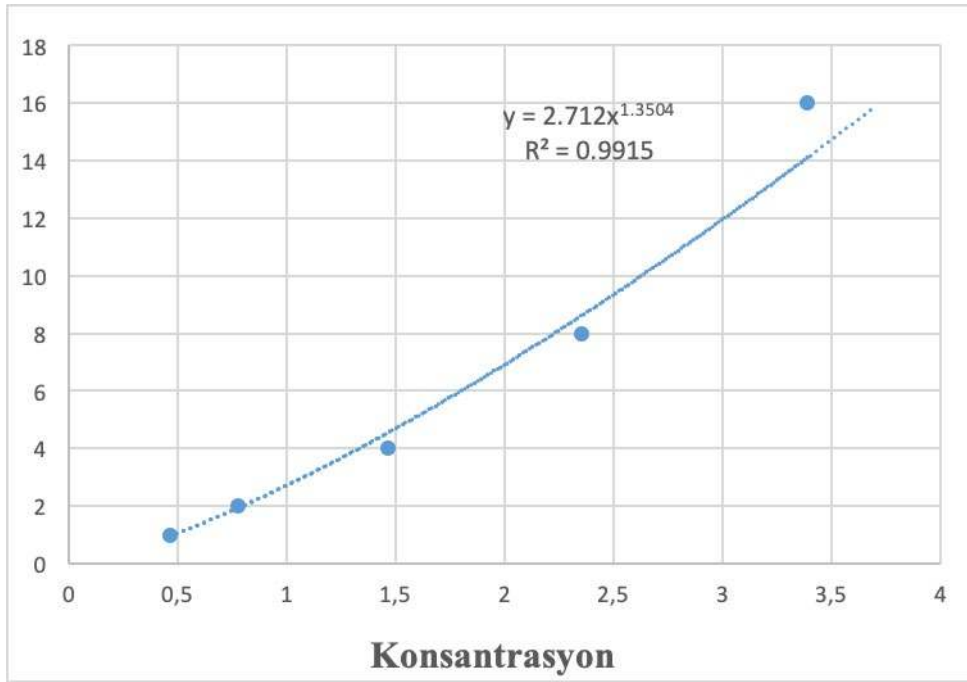
3.2 Analizlerin Yapılması

3.2.1 Serum high mobility group box-1 (HMGB-1) düzeyinin ölçümü

High mobility group box-1 düzeyi Rel Assay Diagnostic Human High mobility group box-1 ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0.05 ng/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektüsü alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce plate 2 kez yıkandı. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklara konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standarta dilüent eklendi. 37C'de 90 dk'lık inkübasyondan sonra plate yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37C'de 60 dk'lık inkübasyondan sonra plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37C'de 30 dk'lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µLTMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37C ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma

gerçekleştirildi. Standartların absorbens değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı.

Şekil 3: High mobility group box-1'e ait konsantrasyon absorbens standart eğrisi

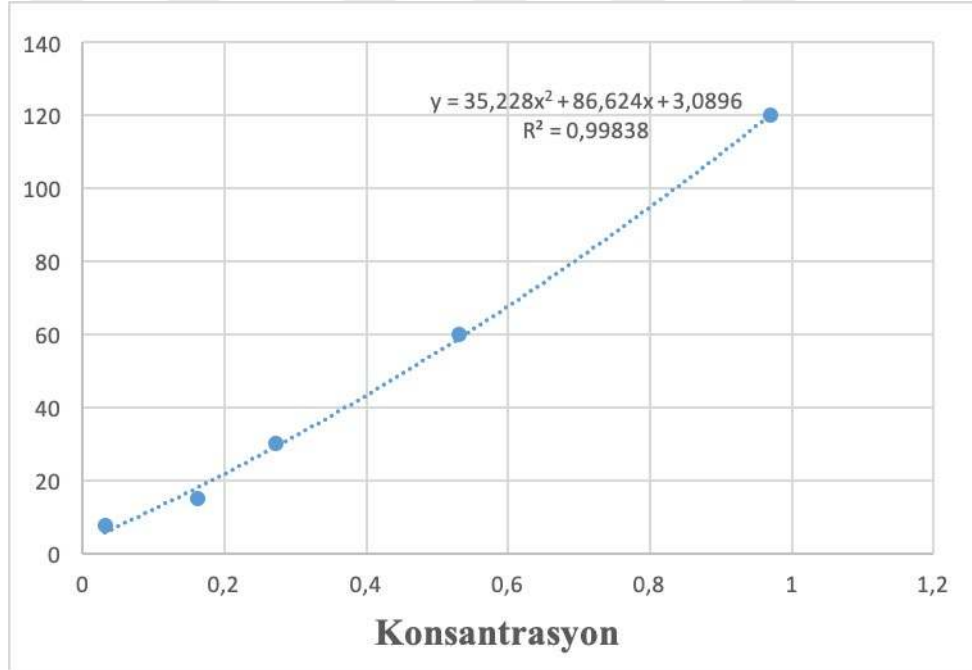


4.2.2 Serum kallistatin düzeyinin ölçümü

Kallistatin düzeyi Rel Assay Diagnostic Human kallistatin ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0.23 ng/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektüsü alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce plate 2 kez yıkandı. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklara konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37C'de 90 dk'lık inkübasyondan sonra plate yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandı. Standart, hasta ve kör

kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37C’de 60 dk’lık inkübasyondan sonra plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37C’de 30 dk’lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µLTMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37C ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı.

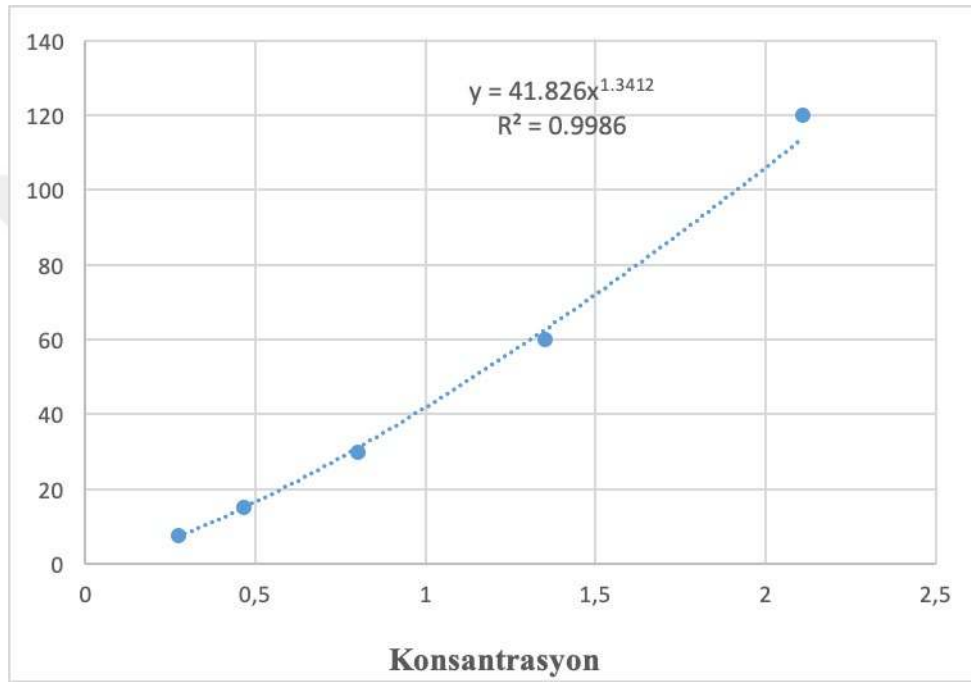
Şekil 4: Kallistatin’e ait konsantrasyon absorbans standart eğrisi



3.2.3 Serum plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyinin ölçümü

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyi Rel Assay Diagnostic Human Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0.23 ng/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektüsü alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce plate 2 kez yıkandı. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklara konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37C'de 90 dk'lık inkübasyondan sonra plate yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37C'de 60 dk'lık inkübasyondan sonra plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37C'de 30 dk'lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µLTMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37C ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı.

Şekil 5: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1'e ait konsantrasyon absorbands standart eğrisi

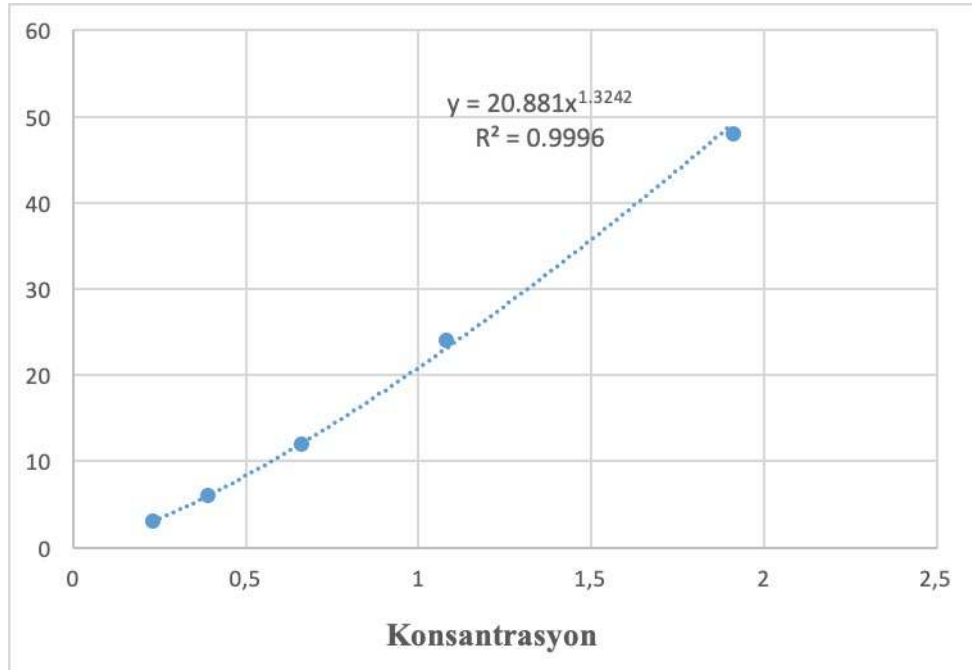


3.2.4 Serum nesfatin düzeyinin ölçümü

Nesfatin düzeyi Rel Assay Diagnostic Human nesfatin ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0.28 ng/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektüsü alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten

sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce plate 2 kez yıkandı. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklara konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37C'de 90 dk'lık inkübasyondan sonra plate yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37C'de 60 dk'lık inkübasyondan sonra plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37C'de 30 dk'lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µLTMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37C ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı.

Şekil 6: Nesfatin'e ait konsantrasyon absorbans standart eğrisi



3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 24.00 (SPSS Inc. , USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler sayı(yüzde) (n)(%) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Sürekli değişkenlerin Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymayanlar için nonparametrik test Mann-Whitney U testi; normal dağılıma uyan sürekli veriler için de student t testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırması için Friedman testi kullanıldı. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ile yoğun bakım skoru sistemleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo-16’da görülmektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 16: Grupların demografik olarak karşılaştırılması

	Grup 1 (30)	Grup 2 (30)	p
Yaş*	65,73±13,76	61,40±15,45	0.256
Cinsiyet			0.300
Erkek,n(%)	20(%66,7)	16(%53,3)	
Kadın, n(%)	10(%33,3)	14(%46,7)	
Vücut ağırlığı (kg)	77.5(71/95)	76(71/95)	0.608
Boy (kg)	1.76(1.63/1.81)	1.76(1.63/1.81)	0.283
BKİ (kg/m2)	25(22/34)	25(22/34)	0.316
APACHE II	18(11/43)	22(8/39)	0.343
SAPS	59(4/109)	59(28/80)	0.286
SOFA	10(3/17)	13(2/17)	0.190

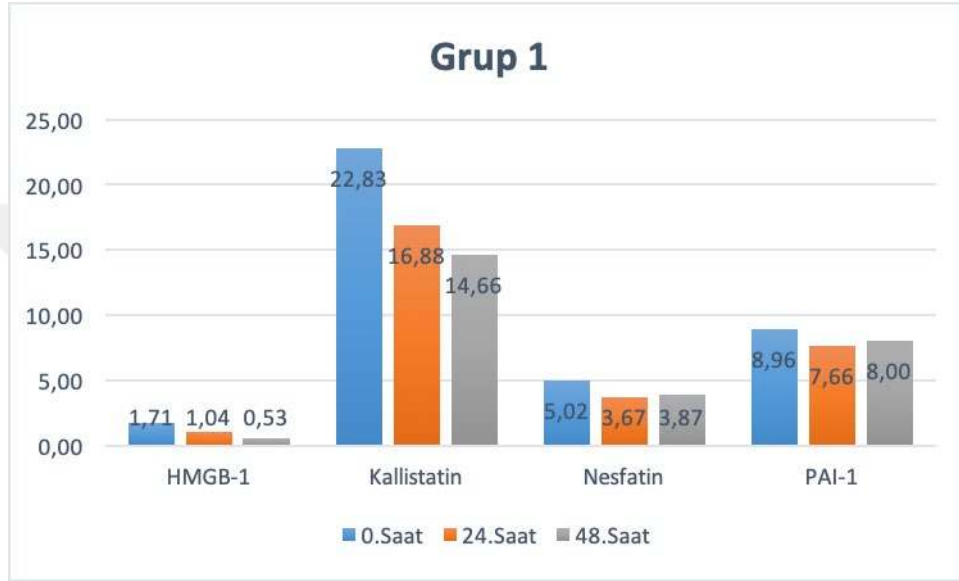
*Ortalama±standart sapma

Grup 1'e ait serum high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri ve anlamlılık düzeyleri tablo 17 ve şekil 7'de görülmektedir. Grup 1 hastalarının 0.saat high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri 24. ve 48. saat düzeylerine göre yüksek olarak belirlendi.

Tablo 17: Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri

	0.saat	24.saat	48.saat	p
HMGB-1	1.71(0.45/12.43)	1.04(0.07/13.58)	0.53(0.16/12.02)	0.001
Kallistatin	22.83(14.28/562.85)	16.88(2.57/522.39)	14.66(8.51/51.39)	<0.001
PAI-1	8.96(4.73/166.09)	7.66(0.63/195.14)	8(2/172)	0.967
Nesfatin	5.02(3.26/82.29)	3.67(0.41/81.06)	3.87(0.95/83.26)	<0.001

Şekil 7: Grup 1 hastalarının 0, 24 ve 48.saatlerdeki high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin ortanca değerleri

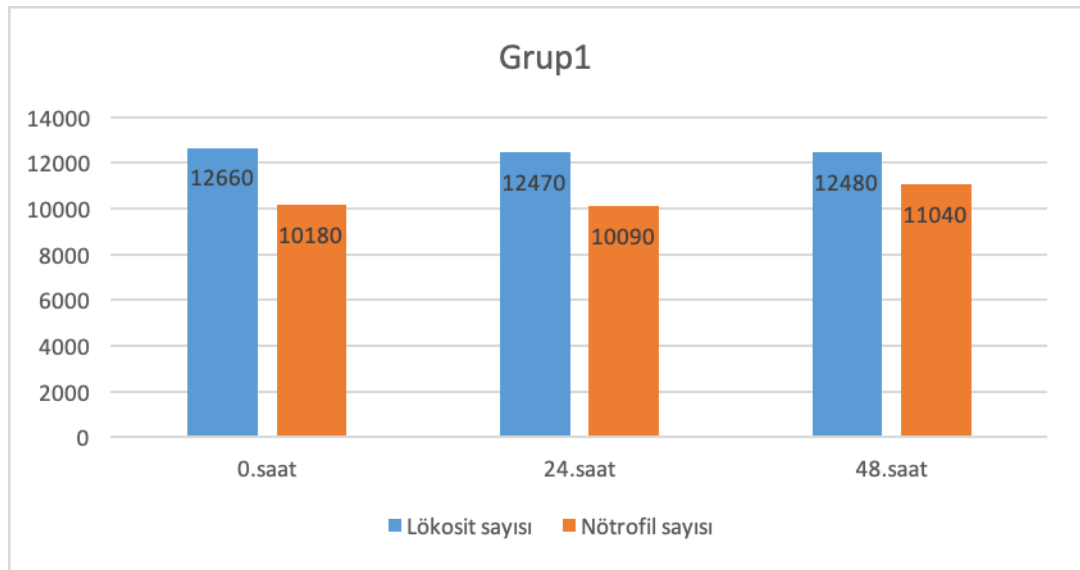


Grup 1'e ait serum lökosit sayısı, nötrofil sayısı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri ve anlamlılık düzeyleri tablo 18, şekil 8 ve 9'te görülmektedir. Grup 1 hastalarının 0.saat lökosit sayısı, nötrofil sayısı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri 24. ve 48. saat düzeylerine göre yüksek olarak belirlendi.

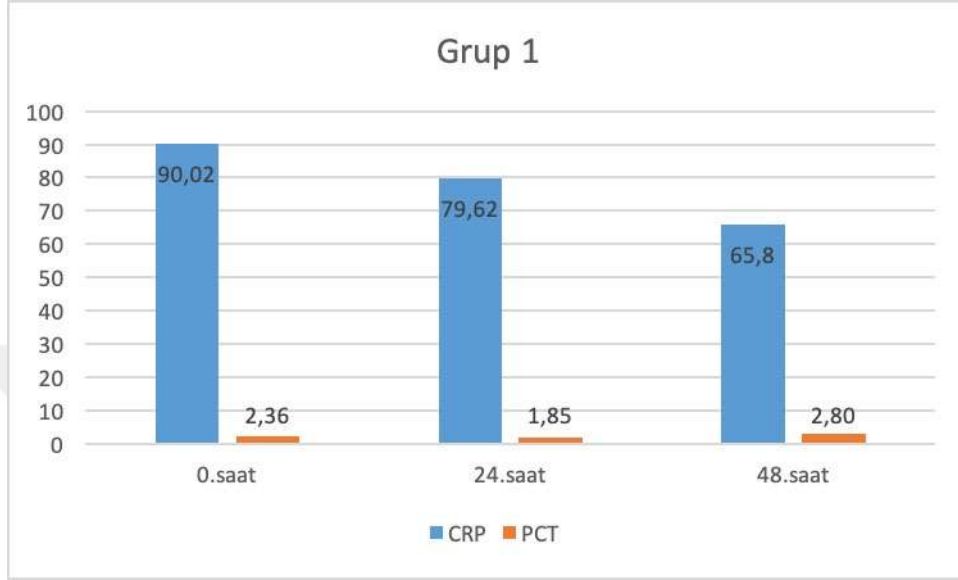
Tablo 18: Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki prealbumin, lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri

	0.saat	24.saat	48.saat	p
Prealbumin	11.20(4.10/30)	10.80(2.90/30.50)	10.70(3.30/28)	0.318
WBC	12660(6130/20640)	12470(5260/22160)	12880(5230/31790)	0.587
Nötrofil	10180(4100/18220)	10090(2640/19760)	11040(1860/24230)	0.670
CRP	90.02(10.4/206.50)	79.62(17.91/185.50)	65.80(15.16/227.80)	0.670
PCT	2.36(0.29/102.40)	1.85(0.22/51.98)	2.80(0.27/125.61)	0.008

Şekil 8: Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki lökosit ve nötrofil sayısı



Şekil 9: Grup 1 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyi

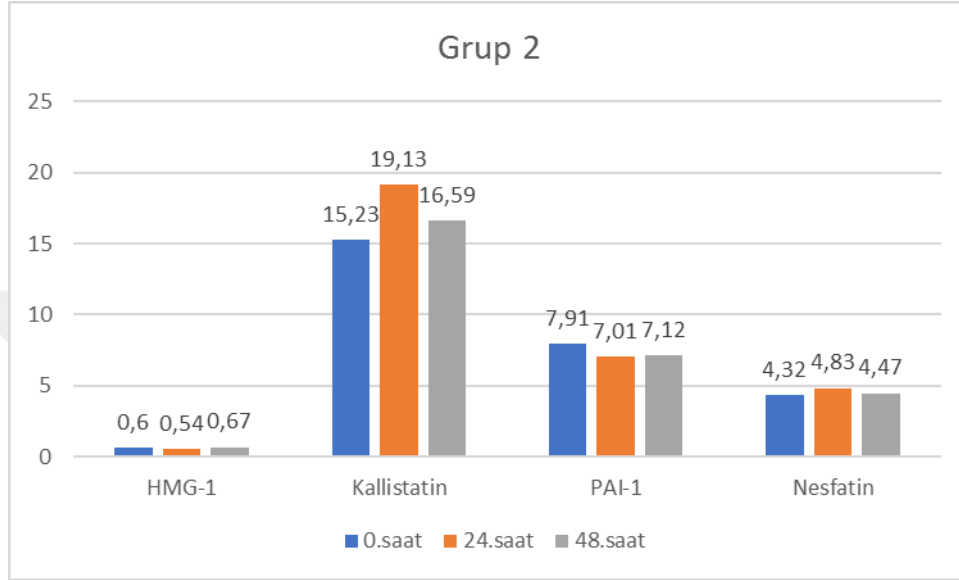


Grup 2'ye ait serum high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri ve anlamlılık düzeyleri tablo 4 ve şekil 4'te görülmektedir. Grup 2 hastalarının 0.saat high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri 24. ve 48. saat düzeylerine göre yüksek olarak belirlendi.

Tablo 19: Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki nesfatin-1, kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve high mobility group box-1 düzeyleri

	0.saat	24.saat	48.saat	p
HMGB-1	0.60(0.14/0.93)	0.54(0.18/2.25)	0.67(0.16/1.13)	0.644
Kallistatin	15.23(11.08/45.34)	19.13(9.79/41.32)	16.59(6.88/26.01)	0.046
PAI-1	7.91(1.88/9.46)	7.01(1.44/10.11)	7.12(1.93/10.11)	0.670
Nesfatin-1	4.32(0.89/6.31)	4.83(0.86/6.37)	4.47(1.16/6.35)	0.079

Şekil 10: Grup 2 hastalarının 0, 24 ve 48.saatlerdeki high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin ortanca değerleri



Grup 2'ye ait serum lökosit sayısı, nötrofil sayısı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri ve anlamlılık düzeyleri tablo 19, şekil ve 10'te görülmektedir. Grup 2 hastalarının 0.saat lökosit sayısı, nötrofil sayısı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri 24. ve 48. saat düzeylerine göre yüksek olarak belirlendi.

Tablo 20: Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri

	0.saat	24.saat	48.saat	p
WBC	19860(1890/26650)	19420(4370/38950)	19020(1220/37890)	0.007
Nötrofil	16260(5500/21970)	14840(3850/34660)	15510(3690/33930)	0.061
CRP	191(44.20/297.30)	175.90(35.40/348.70)	159.80(5.47/450)	0.061
PCT	5.30(1.11/81.58)	4.50(1.10/39.48)	3.13(0.81/76.86)	<0.001

Şekil 11: Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki lökosit ve nötrofil sayısı



Şekil 12: Grup 2 hastalarının 0., 24. ve 48.saatlerdeki C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyi



Tablo 21: Gruplar arasında 0., 24. ve 48. saatlerdeki high mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin değişim yüzdelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
HMGB-1 24.saat değişim (%)	26.56	23.13	0.882
HMGB-1 48.saat değişim(%)	-55.45	7.60	<0.001
Kallistatin 24.saat değişim(%)	19.20	27.40	0.001
Kallistatin 48.saat değişim(%)	-24.33	-2.13	0.008
PAI-1 24.saat değişim(%)	-7.6	4.40	0.836
PAI-1 48.saat değişim(%)	-17.13	0.93	0.287
Nesfatin 24.saat değişim(%)	-27.4	6.23	<0.001
Nesfatin 48.saat değişim(%)	-37.77	6.07	<0.001

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyona düzensiz bir inflamatuvar yanıtın neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan klinik bir sendromdur. Sepsis ve oluşan inflamatuvar yanıt çoklu organ disfonksiyonu sendromuna ve ölüme neden olabilir. 1970'lerin sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 164.000 sepsis vakası olduğu tahmin edilmektedir (167). O zamandan beri, ABD'deki ve başka yerlerdeki sepsis oranları, birçoğu akademik kurumlardan veya talep temelli analizlerden elde edilmesine rağmen, dengede artış görülmektedir (168,169). Sepsis sıklığının artmasının olası nedenleri ilerleyen yaş, immunosüpresyon ve çoklu ilaç direnci gelişen mikrroorganizmaların ortaya çıkması gösterilmektedir (170,171). Bunun yanında ispatlanabilen bir hipotez olmasa da eğitim ve farkındalık kampanyalarına bağlı artan bilinç sepsisin erken tanısının konmasında etkili olabilmektedir.

Sepsis, mikrobiyal enfeksiyona karşı verilen sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkili hayatı tehdit eden bir durumdur (172). Sepsis, çoklu organ yetmezliğinin gelişmesi ile %80 fatalite ile sonuçlanabilen yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir. Abartılı sistemik inflamatuvar mediatörlerin sentez yanıtının septik şok ve ölüme neden olduğu düşünülmektedir (173).

Organ yetersizliğine ilerlemeyi durdurmak amacıyla immün sistemi kontrol altına almayı hedefleyen birçok terapötik müdahaleye rağmen istenen başarı sağlanamayabilmektedir (174). Bu basit gerçek sepsisin patogenezinine yönelik çalışmaların artmasını sağlamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme, kolon, prostat ve beyin tümörlü hastaların toplamından fazla yılda 150.000 kişinin ölümüne neden olmaktadır (175,176).

Sistemik inflamasyonun başlaması ve ilerlemesi sepsisin başlaması ile hücresel düzeyde hipermetabolik bir durumun başlamasına neden olur (177). Yüksek ateş, artmış protein sentezi, taşikardi ve takipne gibi septik immün yanıtın göstergeleri fizyolojik ihtiyaçların üstünde enerji sunumu gerektirir. Bazı kaynaklarda septik hastalarda günlük enerji ihtiyacının 10.000 kaloriye kadar çıkabildiği belirtilmektedir (178). Bu hipermetabolik durum, yalnızca yüksek kalori desteği ile kapatılamamaktadır.

Kritik hastalık süresince toplam vücut kitlesinde azalma tüm dünyada görülen ciddi bir yoğun bakım sorunudur. İskelet kaslarındaki proteinler immünglobulinlerin ve akut faz reaktanlarının sentezi için primer kaynaklardır. Kritik bakım hastalarında kas proteinlerinde hızlıca kayıp gelişir ve özellikle yoğun bakım yatışının ilk 10 gününde %18'e varan vücutun total nitrojen dengesinde eksiklik ile ilişki kas kaybı görülebilmektedir. Protein kaybındaki boyut morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmektedir (179,180).

Diyet ile alınan amino asitler yapıları gereği oksidasyondan korunmak için fonksiyonel proteinlerin yapısına eklenmelidir. İskelet kaslarının yapısındaki proteinler vücuttaki en büyük protein deposu olup anabolik beslenmeye yanıt verirler. Kas proteinlerinin aminoasitleri açlık ve sepsis gibi stres durumlarında hızlıca serbesleştirilerek kullanılabilirler. Bir insanda günlük protein gereksinimlerinin karşılayacak kadar protein alımı olmaması halinde vücutta negatif protein dengesine gelişir ve iskelet kası atrofisi, bozulmuş kas büyümesi ve fonksiyonel kapasitede azalma meydana gelir. Özellikle yaşlı hastalarda yiyecek alımının zamanla azalması geriatrik yaştaki yoğun bakım hastalarında komplikasyon riskini daha fazla arttırmaktadır.

Kas büyümesi, protein tüketimine ve kas sentezini uyaran ve daha az ölçüde kas proteinini azaltan hiperaminoasidemiye bağlıdır. Diyet protein tüketimi günlük gereksinimleri karşılamak için yetersiz olduğunda, negatif protein dengesi nedeniyle iskelet kası atrofisi meydana gelir. Bu durum da kas büyümesinde ve fonksiyonel azalmada bozulma ile sonuçlanır. Kas protein sentezi için diyet amino asitlerinin kullanımının, gençlere kıyasla sağlıklı yaşlı erişkinlerde daha künt olduğu ve bozulduğu rapor edilmiştir. Metabolik çalışmalar ile bu anabolik direncin daha yüksek seviyelerde protein/amino asit alımı ile aşılabileceğini göstermiştir (181,182). Birçok çalışmada 25-30 gram/gün protein alımının yetişkinlerde maksimum kalitede protein sentezini stimüle edecek optimum doz olduğu belirtilmektedir (183,184,185,186,187). Yeterli protein desteğinin protein enerji malnütrisyonunun önlenmesinde temel yaklaşım olması gerektiği ve klinik sonuçları iyileştirdiği düşünülmektedir (188,189).

Singer ve arkadaşlarının Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) dergisinde yayınlanan çalışmasında kritik hastalık süresince günlük 1.3

gram/kg protein uygulaması önerilmektedir (190). Ancak aynı çalışma yüksek protein ile beslenen hastaların olumlu klinik sonuçları olduğuna da değinmektedir. Weijs ve arkadaşlarının 886 hastayı kapsayan çalışmasında 1.2-1.5 g/kg/gün protein alan hastalarda 28 günlük mortalitede azalma olduğunu belirtmişlerdir (191). Allingstrup ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek protein sunumu sağkalımda doza bağlı bir iyileşme olduğunu tespit edilmiştir (192). Retrospektif bir çalışmada Song ve arkadaşları hedeflenen protein alımının %90'ına ulaşılabilen mekanik ventilatördeki kritik hastalarda yoğun bakım sonuçlarında önemli düzelme olduğu göstermişlerdir (193). Çeşitli çalışmalarda kritik hastalarda günlük protein alımının 2.0-2.5 gram/kg/gün miktarında olması gerektiği iddia edilmiştir (194,195).

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesine Sepsis 3 kriterlerine göre klinik olarak sepsis tanısı konulan, oral beslenemeyen, parenteral beslenme tedavisi almayan hastalar dahil edilmiştir. Sepsisli hastaların vücut ağırlığına göre beslenme durumları düzenlenmiştir. Beslenme durumlarına göre grup 1 (1,3 gram/kg/gün) ve grup 2 (2 gram/kg/gün) protein alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Seçilen hastaların tamamı nazogastrik sonda ile enteral olarak beslendi. Hedeflenen protein içeriğinin verilmesi amacıyla hastaların beslenme içeriği olarak Fresubin® Original Fibre verildi. Bu çalışmada sepsisli kritik hastalarda normal ve yüksek doz protein desteğinin inflamatuvar ve antiinflamatuvar proteinler üzerindeki etkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla High mobility group box-1 (HMGB-1), kallistatin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve nesfatin düzeyleri incelenmiştir.

High mobility group box-1, hemen hemen tüm hücre tiplerinin çekirdeklerinde ve sitoplazmasında bulunan bir proteindir. Enfeksiyon veya hasara yanıt olarak bağışıklık sistem hücreleri tarafından aktif olarak salgılanır. HMGB-1 aynı zamanda güçlü bir proinflamatuvar sitokindir ve sepsis gibi inflamatuvar hastalıkları ile ilişkilidir. Çalışmamızda serum HMGB-1 düzeyi grup 1 hastalarında 0.saate göre 24.saatte %26.56 oranında artma ve grup 2 hastalarında ise %23.13 oranında artma göstermiştir (p=0.882). Ancak serum HMGB-1 düzeyinde grup 1 hastalarında 0.saate göre 48.saatte %55.45 oranında azalma var iken grup 2 hastalarında 48.saatte %7.60 oranında artma tespit edildi. Bu durum yarılanma ömrü 17 dakika olan serumu HMGB-1 molekülünün yüksek doz protein ile beslenen hastalarda inflamatuvar moleküllerin sentezinin standart

doz protein ile beslenen hastalara kıyasla daha fazla sentezlendiğini göstermektedir (196). Dolayısıyla kas proteinlerinin yıkımını önlemek amacıyla kritik hastalarda yüksek doz protein desteği inflamatuvar proteinlerin sentezini arttırarak inflamasyonu, septik şoka gidişi ve çoklu organ yetmezliği gelişme riskini arttırabilmektedir.

Kallistatin endojen bir serin proteaz inhibitörü olup inflamasyon durumunda serum düzeyi düşmektedir. Lin WC ve arkadaşlarının 86 adet yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada septik şoklu hastalarda serum kallistatin düzeyinin ciddi sepsisli hastalara kıyasla daha düşük olduğunu tespit edilmiştir (197). Çalışmamızda serum kallistatin düzeyi grup 1 hastalarında 0.saate göre 24.saatte %19.20 oranında artma ve grup 2 hastalarında ise %27.40 oranında artış göstermiştir ($p<0.001$). Ancak grup 1 hastalarında 0.saate göre 48.saatte %24.33 oranında azalma var iken 48.saatte %2.13 oranında azalma tespit edildi ($p=0.008$). Antiinflamatuvar etkili bir molekül olmasına rağmen yüksek protein ile beslenen hastalarda serum düzeyinde artış olması, patogenezinin merkezinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan sepsisli hastalarda inflamasyon kaskadı tetiklendiğinde ilk 24 saatte abartılı nonspesifik protein sentezine bağlanabilir. Bu durum ayrıca antiinflamatuvar moleküllerin de sentezindeki artış için yeterli protein desteğinin gerekli olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

Fibrinolizin önemli bir düzenleyici olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) sepsis tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlanmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), plazminojenin plazmaya bölünmesinde rol oynayan kilit bir enzim olan plazminojen aktivatörünü inhibe eder. Tiope ve arkadaşlarının yaptığı 363 hastayı kapsayan bir çalışmada şiddetli sepsisli hastalarda sepsisli hastalara kıyasla PAI-1 düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir (198). Çalışmamızda serum plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyi grup 1 hastalarında 0.saate göre 24.saatte %7.60 oranında azalma gösterir iken grup 2 hastalarında %4.40 oranında artış göstermiştir. Ancak grup 1 hastalarında 0.saate göre 48.saatte %17.13 oranında azalma var iken 48.saatte %0.93 oranında artış tespit edildi. Yüksek doz protein ile beslenen sepsisli hastalarda inflamatuvar sürecin bir parçası olan PAI-1 düzeyinde artış olması yüksek protein replasmanının inflamatuvar süreci tetikleyebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Nesfatin, periferik dokular, merkezi ve periferik sinir sistemi tarafından salgılanan bir peptittir. Gıda alımı ve su tüketimi ilişkili olan nesfatin enerji homeostazı ile ilişkilidir. Nesfatin-1 kan beyin bariyerini çift yönlü geçebilmektedir. Özsavcı ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada nesfatin-1 molekülünün antiinflamatuvar etki gösterdiğini ortaya çıkarılmıştır (199). Ancak kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ise nesfatin-1 molekülünün inflamatuvar etkileri olabileceği iddia edilmiştir (199). Çalışmamızda serum nesfatin düzeyi grup 1 hastalarında 0.saate göre 24.saatte %27.40 oranında azalma ve grup 2 hastalarında ise %6.23 oranında artış göstermiştir. Ancak grup 1 hastalarında 0.saate göre 48.saatte %37.77 oranında azalma var iken grup 2 hastalarında 48.saatte %6.07 oranında artış tespit edildi. Nesfatin molekülünün santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde inflamatuvar mekanizmalar üzerinde farklı etkiler ortaya çıkarabilir. Yüksek doz protein ile beslenen sepsisli hastalarda serum nesfatin düzeyinde artış olması yüksek protein replasmanının inflamatuvar süreci tetikleyebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

6.SONUÇ

Kritik bakım hastalarında kas kütlesinin korunması ve kas proteinlerinin yıkımının önlenmesi yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilatör destek ihtiyacı ve komplikasyon riskini azaltmakta önemli bir hedeftir. Bu ihtiyaç sepsis gibi katabolik sürecin daha yoğun olduğu hastalıklarda daha dikkatli yönetilmelidir. Kas yıkımının önlenmesi amacıyla kritik bakım hastalarında en az 1.3 gr/kg/gün dozunda protein desteği önerilir. Çalışmamızda yüksek doz (2 gr/kg/gün) protein desteği alan hasta grubunda birçok inflamatuvar molekülün sentezinin 48. saatteki sentezinin arttığı tespit edilmiştir. Literatürde kritik hastalarda yüksek protein desteğinin inflamatuvar sürece etkisini araştıran çalışmamızı konu eden yeterli çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Çalışma verilerimizin desteklenmesi için daha yüksek hasta sayısı ile prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., and Hotchkiss, R. S. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016;315(8), 801-810.
2. Enguix-Armada, A., Escobar-Conesa, R., García-De La Torre, A., & De La Torre-Prados, M. V. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2016,54(1), 163-168.
3. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Med.* 2006;32:2077
4. Budelmann G. Hugo Schottmuller, 1867-1936. The problem of sepsis. *Internist (Berl)* 1969;10:92–101
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Am. Coll. Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest. 1992;101:1644–55.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–810.
8. Wu F, Zhou X. The comparisons and limitations of Sepsis 2.0 and Sepsis 3.0. *J Crit Care.* 2018 Jul 19. pii: S0883-9441(18)30727-5.

9. Driessen RG^{1,2}, van de Poll MC^{1,3,4}, Mol MF¹, van Mook WNKA¹, Schnabel RM. The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Mar;⁵⁰(3):207-213
10. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;³⁷¹(24):2309–2319.
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;³⁴⁸(16):1546-54.
12. Elixhauser, A., Friedman, B., & Stranges, E. Septicemia in US hospitals, 2009: statistical brief# 122, 2006.
13. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization Patterns and Outcomes Associated With Central Venous Catheter in Septic Shock: A Population-Based Study. *Critical Care Medicine*. 2013;⁴¹(6):1450-7
14. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., and Reinhart, K. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016; ¹⁹³(3), 259-272.
15. Kadri, S. S., Rhee, C., Strich, J. R., Morales, M. K., Hohmann, S., Menchaca, J., and Klompas, M. Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States academic medical centers using clinical data. *Chest*, 2017;¹⁵¹(2), 278-285.
16. Esper, A. M., and Martin, G.S. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Critical care*, 2009;¹³(1), 120.
17. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2007;³⁵(2):410-5.
18. Nevriere, R., Parsons, P. E., & Finlay, G. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. *Monografia en Internet*]. Wolters Kluwer: UpToDate, 2017.
19. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; ³⁴: 15-21

20. Montull B, Menéndez R, Torres A, Méndez R. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *MLO Med Lab Obs*, 2016; 48: 8-10
21. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;192: 581-588.
22. Polat G., Rustem Anil Ugan R.A., Cadirci E. ve Halici Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med*. 2017 Feb; 49(1): 53–58.
23. Doğanay M. Sepsis. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 473.
24. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2005; 19: 17-21.
25. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg*, 2007; 21(3): 141-5.
26. Kaya S, Arıdoğan CB, Çetin H, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Derg*, 2007; 12: 34-6.
27. Çopur Çiçek, A., Şentürk Köksal, Z., Ertürk, A., & Köksal, E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011;68(4): 175 – 184
28. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):161-9.
29. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Täuber MG, Pittet D, Fungal Infection Network of Switzerland Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004;38:311–20.
30. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133–63.

31. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:31–9.
32. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., and Sibbald, W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992;101(6), 1644-1655.
33. Wong, F., Bernardi, M., Balk, R., Christman, B., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., and Navasa, M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*, 2005;54(5), 718-725.
34. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin Invest.* 2012;122:2731–2740.
35. Hotchkiss, R.S., and Karl, I.E., The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.*, 2003 Jan 9; 348(2): 138-50.
36. Bone, R.C., Grodzin, C.J., and Balk, R.A., Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *CHEST*, 1997 Jul; 112(1): 235-43.
37. Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002 Dec. 420(6917): 885-91.
38. Bone, R.C., The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 15;115(6):457-69.
39. Dinarello, C.A., Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999 Mar;179 Suppl 2:S294-304.
40. Kübler, A., Adamik, B., Durek, G., Mayzner-Zawadzka, E., Gaszyński, W., Karpel, E., and Duszyńska, W. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003– 2009. *Anaesthesiology intensive therapy*, 2015;47(1), 7-13.
41. Aygün, G. Sepsis tanısı. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri*, 2006;51:51-60.
42. Güler, H., Akalin, H., ve Heper, Y. Toplum kökenli sepsis: 125 olgunun retrospektif degerlendirmesi. *FLORA*, 2010;15(1):11-15.

43. Pinsky, M.R., Matuschak, G.M., Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin.* 1989 Apr;5(2):199-220.
44. Cohen, J., Microbiologic requirements for studies of sepsis. In: Sibbald WJ, Vincent JL (eds), *Clinical Trials for the Treatment of Sepsis*, Springer-Verlag, Berlin, 1995, p.71-85.
45. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., and Calandra, T. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive care medicine*, 2008;34(1), 17-60.
46. Ghosh, S., Latimer, R.D., Gray, B.M., Harwood, R.J., Oduro, A., Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* 1993 Feb;21(2 Suppl):S19-24
47. Singer, M., The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 2014. 5(1): p. 66-72
48. Nevriere, R. Pathophysiology of sepsis. In UpToDate. UpToDate, Waltham (MA), 2013.
49. Takasu, O., Gaut, J. P., Watanabe, E., To, K., Fagley, R. E., Sato, B., and Bhayani, S. B. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013;187(5), 509-517.
50. Zadroga, R., Williams, D. N., Gottschall, R., Hanson, K., Nordberg, V., Deike, M., and Hansen, G. T. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2012;56(6), 790-797.
51. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Critical Care*. 2010;14(3):R83.
52. Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarra, A., Escobedo-Ortega, A., Corcia-Palomo, Y., Fernández-Delgado, E., Herrera-Melero, I., and Marquez-Vacaro, J. A. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 2014;40(1), 32-40.
53. Ferrer, R., Artigas, A., Suarez, D., Palencia, E., Levy, M. M., Arenzana, A., and Sirvent, J. M. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter,

observational study. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009;180(9), 861-866.

54. Patel TS, Kaakeh R, Nagel JL, Newton DW, Stevenson JG. Cost analysis of implementing matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry plus real-time antimicrobial stewardship intervention for bloodstream infections. Journal of Clinical Microbiology. 2017;55(1):60-7.

55. Uhle, F., Chousterman, B.G., Grützmann, R., Brenner, T., Weber, G.F., Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis – update 2016. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016 Oct; 14(10):917-27

56. Hamm, C.W., Nef, H.M., Rolf, A., Möllmann, H., Calcium and C reactive protein. J Am Coll Cardiol 2011; 57:465-67.

57. Magrini, L., Gagliano, G., Travaglino, F., Vetrone, F., Marino, R., Cardelli, P., ... & Di Somma, S. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2014;52(10), 1465-1472.

58. Levy M. M., Biomarkers in the Critically ill Patient. Crit Care Clin. 2011 Apr; 27(2):1-28.

59. Aytar H. Acil Servisteki Sepsis Hastalarında Sırs ve Hızlı Sofa Skorlarının Etkinliğinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Keçiören Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Ankara, 2018.

60. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., & Bohuon, C. L. Aude E. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994;79(6), 1605-1608.

61. Reinhart, K., Meisner, M., Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. Crit Care Clin. 2011 Apr;27(2):253-63

62. Fan, S.L., Miller, N.S., Lee, J., Remick, D.G., Diagnosing Sepsis – The Role of Laboratory Medicine, Clin Chim Acta. 2016 Sep 1;460:203-10.

63. Bernard, G.R., Vincent, J.L., Laterre, P.F., LaRosa, S.P., Dhainaut, J.F., Lopez-Rodriguez, A., Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001 Mar 8;344(10):699-709

64. Ehrman, R.R., Sullivan, A.N., Favot, M.J., Sherwin, R.L., Reynolds, C.A., Abidov, A., Levy, P.D., Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018 May 4;22(1):112
65. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rowan KM. Differences in impact of definitional elements on mortality precludes international comparisons of sepsis epidemiology-a cohort study illustrating the need for standardized reporting. *Crit Care Med*. 2016;44:2223–2230
66. Tillmann B, Wunsch H. Epidemiology and Outcomes. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):15-27
67. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10
68. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40:754–61.
69. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, , Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):762-74.
70. Shah RU, Henry TD, Rutten-Ramos S, Garberich RF, Tighiouart M, Bairey Merz CN. Increasing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in the United States: progress and opportunity. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 pt B):139–146
71. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:122-127
72. Vincent, J. L., De Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., and Blecher, S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit. Care Med*, 1998;26(11), 1793-1800.
73. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 2001;286(14), 1754-1758.

74. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
75. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(3):129-143
76. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients: the importance of coma. *Crit Care Med* 1982;10:86-95.
77. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., and Rochwerf, B. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*, 2017;43(3), 304-377.
78. Bayır H, Tekelioğlu ÜY, Koçoğlu H, Akkaya A, Demirhan A, Bilgi M, Yıldız, İ. Açık Kalp Cerrahisinde Malnütrisyon Oranları ve İlişkili Risk Faktörlerinin Araştırılması. *GKDA Derg.* 2014;20(4):209-14.
79. Ben-Ishay O, Gertsenzon H, Mashiach T, Kluger Y, Chermesh I. Malnutrition in surgical wards: a plea for concern. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011.
80. Stratton RJ. Elucidating effective ways to identify and treat malnutrition. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2005;64(03):305-11.
81. Kondrup J, Allison S, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition.* 2003;22(4):415-21.
82. Leandro-Merhi VA, Aquino JLBd. Investigation of nutritional risk factors using anthropometric indicators in hospitalized surgery patients. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2012;49(1):28-34.
83. Amaral TF, Matos LC, Teixeira MA, Tavares MM, Álvares L, Antunes A. Undernutrition and associated factors among hospitalized patients. *Clinical Nutrition.* 2010;29(5):580-5.
84. Beghetto MG, Luft VC, Mello ED, Polanczyk CA. Accuracy of nutritional assessment tools for predicting adverse hospital outcomes. *Nutricion Hospitalaria.* 2009;24(1):56-62.
85. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruimel JW, Katan, MB. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(5):1232-9.

86. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition*. 1996;12(1):23-9.
87. Peterson SJ, Sheean PM, Braunschweig CL. Orally fed patients are at high risk of calorie and protein deficit in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(2):182-5.
88. Hill G, Pickford I, Young G, Schorah CJ, Blackett R, Burkinshaw L, Morgan, DB. Malnutrition in surgical patients: an unrecognised problem. *The Lancet*. 1977;309(8013):689-92.
89. Driver AG, LeBrun M. Iatrogenic malnutrition in patients receiving ventilatory support. *JAMA*. 1980;244(19):2195-6.
90. Huang Y, Yen C, Cheng C, Jih K, Kan M. Nutritional status of mechanically ventilated critically ill patients: comparison of different types of nutritional support. *Clinical Nutrition*. 2000;19(2):101-7.
91. Çekmen N, Dikmen E. Yoğun Bakım Hastalarında Enteral ve Parenteral Nütrisyon. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2014;5(3).
92. Moral AR, Uyar M. Yoğun Bakım Hastalarında Nütrisyon. In: Şahinoğlu AH, editor. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. 3. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p. 525-42.
93. Kılıçturgay S. Beslenme Eksiğinin Değerlendirilmesi ve Uygulama Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri/Journal of Surgery*. 1998;3(2):81-94.
94. Topeli A. Yoğun Bakım Ünitesinde Beslenme. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001;1(1):11-20.
95. Chan S, McCowen KC, Blackburn GL. Nutrition management in the ICU. *Chest*. 1999;115(5 Suppl):145S-8S.
96. Hawker FH. How to feed patients with sepsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000;6(4):247-52.
97. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, Okke D. Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(6):635-41.

98. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, Blackburn, GL. Applied nutrition in ICU patients A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *CHEST Journal*. 1997;111(3):769-78.
99. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, & American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009;33(3):277-316.
100. Demirel U, Aygün C. Yatan Hastanın Beslenme Durumunun Önemi ve Kalori İhtiyacının Belirlenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2012;17(2).
101. Huang Y-C. Malnutrition in the critically ill. *Nutrition*. 2001;17(3):263-4.
102. Kubrak C, Jensen L. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(6):1036-54.
103. Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Wang, M., and Day, A. G. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally ‘at-risk’critically ill patient: Results of an international, multicenter, prospective study. *Clinical Nutrition*, 2015;34(4), 659-666.
104. Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):177-83.
105. Allison SP, Kinney JM. Nutrition and ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(1):1-4.
106. Campbell S, Avenell A, Walker A. Assessment of nutritional status in hospital in-patients. *QJM*. 2002;95(2):83-7.
107. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *CHEST Journal*. 2004;125(4):1446-57.
108. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland, D. K. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1728-37.

109. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux RN M-C, Delarue J, and Berger, M. M. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. 2005;24(4):502-9.
110. Robinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2004;32(2):350-7.
111. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clinical Nutrition*. 2006;25(1):37-44.
112. Larca L, Greenbaum DM. Effectiveness of intensive nutritional regimes in patients who fail to wean from mechanical ventilation. *Crit. Care Med*. 1982;10(5):297-300.
113. Bassili HR, Deitel M. Effect of nutritional support on weaning patients off mechanical ventilators. *J Parenter Enteral Nutr*. 1981;5(2):161-3.
114. Alberda C, Graf A, McCargar L. Malnutrition: etiology, consequences, and assessment of a patient at risk. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):419-39.
115. Correia IT, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3):235-9.
116. Kondrup J. Nutritional-risk scoring systems in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(2):177-82.
117. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, & Beishuizen, A. Optimal Protein and Energy Nutrition Decreases Mortality in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients A Prospective Observational Cohort Study. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(1):60-8.
118. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. 2004;20(10):843-8.
119. Kreymann K, Berger M, Deutz Ne, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, and Harti, W. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):210-23.

120. Wischmeyer PE. Malnutrition in the acutely ill patient: is it more than just protein and energy? *South Afr J Clin Nutr.* 2011;24(3):S1-S7.
121. Azevedo, J. R. A. D., Lima, H. C. M., Montenegro, W. S., Souza, S. C. D. C., Nogueira, I. R. O. M., Silva, M. M., & Muniz, N. D. A. Optimized calorie and high protein intake versus recommended caloric-protein intake in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled phase II clinical trial. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2019;31(2), 171-179.
122. Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(2):177-83.
123. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1293-304.
124. Weijs PJ, Atapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):60-8.
125. Preiser, J. C., van Zanten, A. R., Berger, M. M., Biolo, G., Casaer, M. P., Doig, G. S., and Laviano, A. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Critical Care*, 2015;19(1), 35.
126. Heyland D, Stapleton R, Compher C. Should we prescribe more protein to critically ill patients? *Nutrients*, 2018;10:462
127. Preiser J-C, Ichai C, Orban J-C, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014;114:945–54.
128. Rooyackers O, Sundström Rehal M, Liebau F, Norberg Å, Wernerman J. High protein intake without concerns? *Crit Care.* 2017;21:106.
129. McClave, S. A., Taylor, B. E., Martindale, R. G., Warren, M. M., Johnson, D. R., Braunschweig, C., and Gervasio, J. M. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2016;40(2), 159-211.

130. Hurt, R. T., McClave, S. A., Martindale, R. G., Ochoa Gautier, J. B., Coss-Bu, J. A., Dickerson, R. N., and Paddon-Jones, D. Summary points and consensus recommendations from the international protein summit. *Nutr Clin Pract.* 2017;32, 142S-151S.
131. Preiser J-C, Wernerman J. Provision of nutrients to the acutely ill. Introducing the “baby stomach” concept. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1089–90.
132. Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: A systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:591–600.
133. Preiser J-C, Wernerman J. REDOXs: Important answers, many more questions raised! *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37:566–7.
134. Preiser, J. C. High protein intake during the early phase of critical illness: yes or no?. *Critical care*, 2018;22(261), 1-6
135. Preiser, J. C., De Prato, C., Harvengt, A., Peters, L., Bastin, M. H., & Fraipont, V. Passive cycling limits myofibrillar protein catabolism in unconscious patients: a pilot study. *J Nov Physiother*, 2014;4, 225.
136. Dickerson RN. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy for critically ill patients with obesity. *Nutr Clin Pract.* 2014;29:786–91.
137. Dickerson R. Nitrogen balance and protein requirements for critically ill older patients. *Nutrients.* 2016;8:226
138. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957.
139. Chao, J., et al., Identification of a new tissue-kallikrein-binding protein. *Biochemical Journal*, 1986. 239(2): p. 325-331.
140. Shiau, A.-L., et al., Inhibition of experimental lung metastasis by systemic lentiviral delivery of kallistatin. *BMC cancer*, 2010. 10(1): p. 245. 69
141. Chao, J., et al., Kallistatin is a potent new vasodilator. *Journal of Clinical Investigation*, 1997. 100(1): p. 11.
142. Liu, Y., et al., Depletion of endogenous kallistatin exacerbates renal and cardiovascular oxidative stress, inflammation, and organ remodeling. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2012. 303(8): p. F1230-F1238.

143. Chao, J., et al., Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia–reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Human gene therapy*, 2006. 17(12): p. 1201-1213
144. Yin, H., et al., Kallistatin Inhibits Vascular Inflammation by Antagonizing Tumor Necrosis Factor- α –Induced Nuclear Factor κ B Activation. *Hypertension*, 2010. 56(2): p. 260-267.
145. Lu, S.L., et al., Kallistatin modulates immune cells and confers anti-inflammatory response to protect mice from group A streptococcal infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. 57(11): p. 5366
146. Chao J, Yin H, Yao Y-Y, Shen B, Smith Jr RS, Chao L. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia–reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Human gene therapy*. 2006;17(12):1201-13.
147. Oh IS, Shimizu H, Satoh T et al. (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443 (7112):709-712. doi:10.1038/nature05162
148. Aydin S (2013) Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Current pharmaceutical design* 19 (39):6986-6992
149. Unal K, Yuksel RN, Turhan T, Sezer S, Yaylaci ET (2018) The association of serum nesfatin-1 and ghrelin levels with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Psychiatry research* 261:45-49. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.041
150. Unal K, Yuksel RN, Turhan T, Sezer S, Yaylaci ET (2017) The association of serum nesfatin-1 and ghrelin levels with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Psychiatry research* 261:45-49. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.041
151. Scharner S, Prinz P, Goebel-Stengel M et al. (2017) Activity-based anorexia activates nesfatin-1 immunoreactive neurons in distinct brain nuclei of female rats. *Brain research* 1677:33-46. doi:10.1016/j.brainres.2017.09.024
152. Jiang G, Wang M, Wang L et al. (2015) The protective effect of nesfatin-1 against renal ischemiareperfusion injury in rats. *Renal failure* 37 (5):882-889. doi:10.3109/0886022x.2015.1015426
153. Zhang H, Qi C, Li L, Luo F, Xu Y (2013) Clinical significance of NUCB2 mRNA expression in prostate cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 32 (1):56. doi:10.1186/1756- 9966-32-56
154. Zhang H, Qi C, Wang A et al. (2013) Prognostication of prostate cancer based on NUCB2 protein assessment: NUCB2 in prostate cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 32:77. doi:10.1186/1756-9966-32-77

155. Kan JY, Yen MC, Wang JY et al. (2016) Nesfatin-1/Nucleobindin-2 enhances cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition via LKB1/AMPK/TORC1/ZEB1 pathways in colon cancer. *Oncotarget* 7 (21):31336-31349. doi:10.18632/oncotarget.9140
156. Takagi K, Miki Y, Tanaka S et al. (2016) Nucleobindin 2 (NUCB2) in human endometrial carcinoma: a potent prognostic factor associated with cell proliferation and migration. *Endocrine journal* 63 (3):287-299. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0490
157. Cetinkaya H, Karagoz B, Bilgi O et al. (2013) Nesfatin-1 in advanced lung cancer patients with weight loss. *Regulatory peptides* 181:1-3. doi:10.1016/j.regpep.2012
- 158- Kang et al. HMGB1 in health and disease, *Molecular Aspects of Medicine* 40 (2014)1– 116.
- 159- Lu B, Wang C, Wang M, Li W, Chen F, Tracey KJ, et al. Molecular mechanism and therapeutic modulation of high mobility group box 1 release and action: an updated review. *Expert Rev Clin Immunol* (2014) 10:713–27.
- 160- Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 139–62. 67
- 161- Tsung A, Tohme S, Billar TR. High-mobility group box-1 in sterile inflammation. *J Intern Med.* 2014 Nov;276(5):425-43
- 162- Tian J, Avalos AM, Mao SY et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE, *Nat Immunol* 2007;8(5):487-96.
163. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008; 11: 4477-89.
164. Irigoyen JP, Muñoz-Cánoves P, Montero L, Koziczak M, Nagamine Y. The plasminogen activator system: biology and regulation. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56: 104-32.
165. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879-83.
166. Winman B. Plasminogen activator inhibitor 1 in plasma. Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995; 74: 71-6.
166. Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol Hematol* 1986; 4: 249- 301.

167. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
168. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. *Septicemia in U.S. Hospitals*, 2009.
169. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on August 01, 2013)
170. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.).
171. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.
172. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 88ps25 [PMID: 21697528 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002011].
173. (Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005; 33: 1708-1716 [PMID: 16096445 DOI: 10.1097/01.CCM.0000174478.70338.03]).
174. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care* 2009; 13: R28 [PMID: 19250547 DOI: 10.1186/cc7733].
175. American Cancer Society, Surveillance Research. *Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex for All Sites, US, 2011*.
176. Bloch KC. Infectious Diseases. In: McPhee SJ, Hammer GD: *Pathophysiology of Disease*. New York: McGraw-Hill, 2010: 57-83.
177. Borgen L. Total parenteral nutrition in adults. *Am J Nurs* 1978; 78: 224-228 [PMID: 417629 DOI: 10.2307/3424283].
178. Hurt RT, McClave SA, Martindale RG, Ochoa Gautier JB, Coss-Bu JA, Dickerson RN, Heyland DK, Hoffer LJ, Moore FA, Morris CR, et al. Summary points and

consensus recommendations from the international protein summit. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1 Suppl):142S–51S.

179. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591–600

180. Burd, N.A.; Gorissen, S.H.; van Loon, L.J. Anabolic resistance of muscle protein synthesis with aging. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2013, 41, 169–173.

181. Dickinson, J.M.; Volpi, E.; Rasmussen, B.B. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2013, 41, 216–223.

182. Deutz, N.E.; Wolfe, R.R. Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? *Clin. Nutr.* 2013, 32, 309–313.).

183. Mamerow, M.M.; Mettler, J.A.; English, K.L.; Casperson, S.L.; Arentson-Lantz, E.; Sheffield-Moore, M.; Layman, D.K.; Paddon-Jones, D. Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *J. Nutr.* 2014, 144, 876–880. [D]

185. Paddon-Jones, D.; Leidy, H. Dietary protein and muscle in older persons. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2014, 17, 5–11

185. Luiking, Y.C.; Deutz, N.E.; Memelink, R.G.; Verlaan, S.; Wolfe, R.R. Postprandial muscle protein synthesis is higher after a high whey protein, leucine-enriched supplement than after a dairy-like product in healthy older people: A randomized controlled trial. *Nutr. J.* 2014, 13, 9.

186. Thalacker-Mercer, A.E.; Drummond, M.J. The importance of dietary protein for muscle health in inactive, hospitalized older adults. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014, 1328, 1–9)

187. Hoffer LJ, Bistrian BR. Why critically ill patients are protein deprived. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):300–9.).

188. Ochoa Gautier JB, Martindale RG, Rugeles SJ, Hurt RT, Taylor B, Heyland DK, McClave SA. How much and what type of protein should a critically ill patient receive? *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1_suppl):6S–14S.

189. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical in the intensive care unit. *Clinical nutrition*. 38: (2009); 48-79).
190. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, Jong E, Girbes ARJ, et al. Optimal protein and energy mortality in mechanically ventilated critically ill patients: a prospective observational cohort study. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:60e8.
191. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012;31:462e8
192. Song JH, Lee HS, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, et al. The influence of protein provision in the early phase of intensive care on clinical outcomes for critically ill patients on mechanical ventilation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26: 234e40.)
193. Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr*. 2012 Sep;96(3):591-600.)
194. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12):2619-26.
195. Zandarashvili L, Sahu D, Kwanbok L, et al. Real-time kinetics of high-mobility group box 1 (HMGB1) oxidation in extracellular fluids studied by in situ protein NMR spectroscopy. *J Biol Chem*. 2013 Apr 26; 288(17): 11621–11627.
196. Lin WC, Chen CW, Chao L, et al. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2017 May 24;12(5):e0178387
197. Tiope TL, Wu WKK, Chung L, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 for predicting sepsis severity and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Fron Immunol*. 2018 Jun 18;9:1218.
198. Ozsavci D, Ersahin M, Sener A, et al. The novel function of nesfatin-1 as anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rat. *Neurosurgery*. 2011 Jun;68(6):1699-708).
199. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M, Vuolteenaho K, Kööbi L, Järvenpää R, Kankaanranta H, Saarelainen S, Moilanen E. Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 232167.

