

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

SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT SENDROMU VE CİDDİ
SEPSİS SÜRECİNDE GHRELİN VE SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Türkay YÜCEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Akif YAŞAR

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....Anabilim Dalı Başkanı

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

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

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

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

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

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Süleyman AYDIN'a, İmmunoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a,

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

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

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

ÖZET

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

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan ciddi sepsise ilerleyen dinamik süreçte bu döngüyü erken tanımlayabilecek belirteç bulabilmek, birçok fonksiyonu yeni keşfedilen ghrelinin insanlarda inflamatuvar süreçle olan ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım ünitemizde, demografik yapıları birbirine yakın, ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak SIRS tanısı almış 20 hasta, ciddi sepsis tanısı almış 20 hasta ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 20 insandan alınan kan örneklerinde, glukoz, CRP, laktat, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri ile desaçile ve açile ghrelin düzeyi bakılmıştır.

Çalışmamızda sonuç olarak, SIRS ve ciddi sepsisli hastalarda sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin arttığı, bunlardan IL-6'nın diğer sitokinlerden farklı olarak ciddi sepsisli hastalarda SIRS'lı hastalara göre belirgin düzeyde yüksek bulunduğu, IL-6 düzeylerinin hastalıktaki kötü gidişle ilişkili olabileceği kanısına varıldı. Total ghrelin düzeylerinin ise ciddi sepsisli hastalarda SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. IL-6 ve ghrelin düzeylerinin sepsis ve ilişkili klinik tablolarda inflamatuvar sürecin basamaklarını öngörmede kullanılabileceği ancak bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, ciddi sepsis, sitokinler, ghrelin

ABSTRACT

Relation of ghrelin and cytokines levels in course of systemic inflammatory response syndrome advancing to severe sepsis.

Highly sensitive and specific laboratory tests are needed to guide clinicians in patients groups with the critical diseases such systemic inflammatory response syndrome and sepsis in which early diagnosis is very important, and according to diagnosis these situations require close monitoring response to treatment and changing treatment models when needed.

In this study, we aimed to find out the marker which may define the course of systemic inflammatory response syndrome advancing to severe sepsis and to reveal the relationship between ghrelin having newly discovered functions in humans and inflammatory process.

In our study, levels of glucose, CRP, lactate, deacyl and acyl ghrelin, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL -10 were evaluated in the blood taken from 20 patients with similar demographic characteristics and with SIRS diagnosed according to the criteria of ACCP/SCCM consensus conference, 20 patients with severe sepsis and 20 healthy people in Department of Anaesthesiology and Intensive Care Unit, Firat University School of Medicine.

As a result, we found that cytokines levels such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-10 increased, but unlike other cytokines, especially IL-6 levels was found significantly increased in patients with SIRS and severe sepsis, and we considered that IL-6 level may be related to poor prognosis of the disease. Also we found that total ghrelin levels was lower in patients with severe sepsis when compared to SIRS. We concluded that IL-6 and ghrelin levels may be used as a predictor for the steps of inflammatory course in sepsis and related clinical tables but further studies are needed in this matter.

Keywords: Inflammation, severe sepsis, cytokines, ghrelin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Sepsis	1
1.1.1. Tanımlamalar	2
1.1.1.1. Enfeksiyon	2
1.1.1.2. Bakteriyemi	3
1.1.1.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	3
1.1.1.4. Sepsis	3
1.1.1.5. Ciddi Sepsis	4
1.1.1.7. Çoğul Organ İşlev Bozukluğu Sendromu	4
1.1.2. Etiyoloji	6
1.1.3. Epidemiyoloji	7
1.1.4. Fizyopatoloji	9
1.1.4.1. Apoptozis	12
1.1.4.2. Nöroendokrin refleks	13
1.1.4.3. Genetik yatkınlık	13
1.1.4.4. Metabolik Değişiklikler	13
1.2. İnflamasyon Belirleyicileri	14
1.2.1. C-Reaktif Protein	14
1.2.2. Prokalsitonin	15
1.2.3. Tümör Nekroz Faktör alfa	15
1.2.4. İnterlökin- 1 Beta	16
1.2.5. İnterlökin- 10	16
1.2.6. İnterlökin- 8	17
1.2.7. İnterferon gama	17

1.2.8. Platelet Aktivatör Faktör	17
1.2.9. Lökotrien B4	18
1.2.10. Nitrik Oksit	18
1.2.11. İnterlökkin-6	18
1.3. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular	18
1.4. Ghrelin	20
1.4.1. Ghrelinin Doku Dağılımı	21
1.4.2. Ghrelinin Etkileri	23
1.4.2.1. Yemek Yeme Üzerine Etkisi	23
1.4.2.2. Uyku Üzerine Etkisi	24
1.4.2.3. Hücre Proliferasyonu	24
1.4.2.4. Kardiyovasküler Etkiler	24
1.4.2.5. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri	25
1.4.2.6. Yağ Dokusuna Etkileri	25
1.4.2.7. Gastrointestinal Etkiler	25
1.4.2.8. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi	26
1.4.2.9. Diğer Endokrin Etkiler	26
1.4.2.10. Ghrelinin Antiinflamatuvar Etkisi	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1. Hasta Grupları	29
2.2. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	29
2.3. İstatistiksel İncelemeler	30
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	53
6. ÖZGEÇMİŞ	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sepsis kaskadı ve evreleri	4
Şekil 2. Sepsiste vazodilatasyon	12
Şekil 3. Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı	21
Şekil 4. Ghrelinin aminoasit dizilimi	22
Şekil 5. VKİ Değişkeninin Ortalama Düzeyleri	31
Şekil 6. Yaş Değişkeninin Ortalama Düzeyleri	31
Şekil 7. Glukoz Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	33
Şekil 8. CRP Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	34
Şekil 9. Laktat Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	35
Şekil 10. TNF- α Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	36
Şekil 11. IL-1 β Düzeylerinin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	36
Şekil 12. IL-6 Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	37
Şekil 13. IL-10 Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	39
Şekil 14. aGAH Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	40
Şekil 15. dGAH Değişkeninin Gruplara Göre Düzeyleri	41
Şekil 16. Total GAH Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sepsiste predispozan faktörler	8
Tablo 2. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler	10
Tablo 3. Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri	28
Tablo 4. Yaşa Göre Gruplar Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	31
Tablo 5. Vücut Kitle İndeksi Değişkenlerine Göre Gruplar Arasındaki Farklılıklar	31
Tablo 6. Cinsiyet Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı	32
Tablo 7. Glukoz Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	32
Tablo 8. Glukoz Değişkeninin Gruplar Arası Farklılıkları	32
Tablo 9. CRP Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	33
Tablo 10. CRP Değişkeninin Gruplar Arası Farklılıkları	33
Tablo 11. Laktat Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	34
Tablo 12. Laktat Değişkeninin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	34
Tablo 13. TNF- α Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları	35
Tablo 14. TNF- α Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	35
Tablo 15. IL-1 β Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları	37
Tablo 16. IL-1 β Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	37
Tablo 17. IL-6 Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları	38
Tablo 18. IL-6 Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	38
Tablo 19. IL-10 Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	38
Tablo 20. IL-10 Düzeylerinin Gruplar arası Farklılıkları	39
Tablo 21. aGAH düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	39
Tablo 22. aGAH Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları	40
Tablo 23. dGAH düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	40
Tablo 24. dGAH Değişkeninin Gruplar Arası Farklılıkları	41
Tablo 25. Total GAH Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi	41
Tablo 26. Total GAH Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP/SCCM	:American Collage of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine
ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
aGAH	:Açile Ghrelin
AGRP	:İştah Etkili Protein
ARC	:Hipotalamik Arkuat Nukleus
ARDS	:Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
BPI	:Bakteriyel/Permeabilite Arttıran Protein
CRP	:C-Reaktif Protein
dGAH	:Desaçile Ghrelin
DIC	:Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu
EDRF	:Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
GAH	:Ghrelin
GH	:Growth Hormon
GHS-R	:Growth Hormon Salgılatıcı Reseptör
GM-CSF	:Granülosit-Monosit Koloni Stimule Eden Faktör
HLA	:Human Lökosit Antijen
ICAM	:Hücre İçi Adezyon Molekülü
IFN-γ	:İnterferon gama
IL-10	:İnterlökin 10
IL-1Ra	:İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IL-2	:İnterlökin 2
IL-4	:İnterlökin 4
IL-8	:İnterlökin- 8
kD	:Kilodalton
LBP	:Lipopolisakkarid Bağlayan Protein
LPS	:Lipopolisakkarit
LTB4	:Lökotrien - B4
MHC	:Major Histokompatibilite
MODS	:Çoğul Organ Yetmezliği Sendromu

NF-κB	:Nükleer Faktör Kapa B
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
NPY	:Nöropeptid Y
PAF	:Trombosit Aktive Eden Faktör
PAF	:Platelet Aktive Edici Faktör
PCT	:Prokalsitonin
PDGF	:Trombositten Açıga Çıkan Büyüme Faktörü
SAB	:Sistolik Arter Basıncı
sIL-2r	:Solubl IL-2 reseptör
sTNFr	:Solubl TNF reseptör
Strep-TSS	:Streptokoksik Toksik Şok Sendromu
SvO₂	:Karışık Venöz Oksijen Saturasyonu
TGF- β	:Transforming Büyüme Faktörü
Th1	:T helper-1
Th2	:T helper-2
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktör alfa
VCAM	:Damar Hücre Adezyon Molekülü
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

1.1. Sepsis

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

Sepsis belirleyicilerinin bir çoğu özgül olmayıp diğer bir çok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı durumda da tesbit edilebilir. Bu nedenle sepsis tanısında gecikmeler olabilmekte ve hastaların tedavisi, çoğunlukla yoğun bakım ünitesine yatış öncesi, bu hastalığın belirti ve bulgularına aşina olmayan hekimler tarafından başlatılabilmektedir. Sepsis tanısında özgül belirleyicilerin olmaması ve bu konuda çok fazla gelişme yaşanmaması da tanıda gecikmelere yol açmaktadır (3).

Sepsis patogeneğinde nötrofiller, monosit-makrofaj serisi gibi immün hücrelerin veya endotel, epitel gibi parankimal hücrelerin aktivasyonu temel nokta olarak rol oynamaktadır (4-7).

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

Aktive olmuş T hücreleri sitokin salınımına programlıdır. T hücreleri bunu iki antagonistik profil ile yaparlar. Bu özelliklerine göre T lenfositleri ya inflamatuvar özellikteki tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), İnterferon gama (IFN- γ), interlökin 2 (IL-2) gibi sitokinleri salgılayan T helper-1 (Th1) ya da antiinflamatuvar özellikte interlökin 4 (IL-4), interlökin 10 (IL-10) gibi sitokinleri salgılayan T helper-2 (Th2) hücreleri olarak ikiye ayrılır. CD4+T hücrelerinin Th1 veya Th2 cevaplarını belirleyen faktörler bilinmemekle birlikte bunların enfeksiyona neden olan bazı

patojen tipleri, bakteri inokülasyonunun düzeyi ve enfeksiyonun odağı gibi özelliklerden etkilendiği sanılmaktadır (9).

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

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

Ghrelin ön hipofizden Growth Hormon (GH) salınımını güçlü bir şekilde stimüle eden peptid yapıda bir hormondur. Ghrelinin endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistemde growth hormon salgılatıcı reseptörün (GHS-R) aracılığı ile sinyal modülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Ghrelinin immün cevaptaki fonksiyonel yeri tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi anorektik proinflatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca ghrelin ve GHS-R'nin T lenfositlerinden salındığı gösterilmiş olup ghrelinin proinflatuvar sitokin yapımını azalttığı bildirilmiştir (11,12).

Antiinflatuvar özelliği olan ghrelinin insanlardaki sepsiste düzeylerinin nasıl olduğu ile ilgili çok az çalışma mevcuttur.

1.1.1 Tanımlamalar

Sepsis ve ilişkili tabloların anlaşılmasında ve klinik deneylerin tanımlanmasında karışıklık yaşanmıştır. Gerçekleştirilen Konsensus Toplantısında (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992) sepsis ve ilişkili klinik tabloların yeni tanımlamaları yapılmıştır (13). Bu tanımlara göre;

1.1.1.1. Enfeksiyon

Mikroorganizmalara ya da bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusundaki invazyonuna karşı vücudun geliştirdiği inflamatuvar cevapla

karakterize mikrobiyal bir oluşumdur. Semptomatik, asemptomatik veya subklinik olabilir (13).

1.1.1.2. Bakteriyemi

Kanda canlı bakterilerin bulunmasına denir (viremi, fungemi, parazitemi vb.). Ancak bu olay endokardit ya da birkaç intravasküler enfeksiyon dışında geçici bir süreçtir (13). Uygun dönemde alınan kültürlerle doğrulanabilir.

1.1.1.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

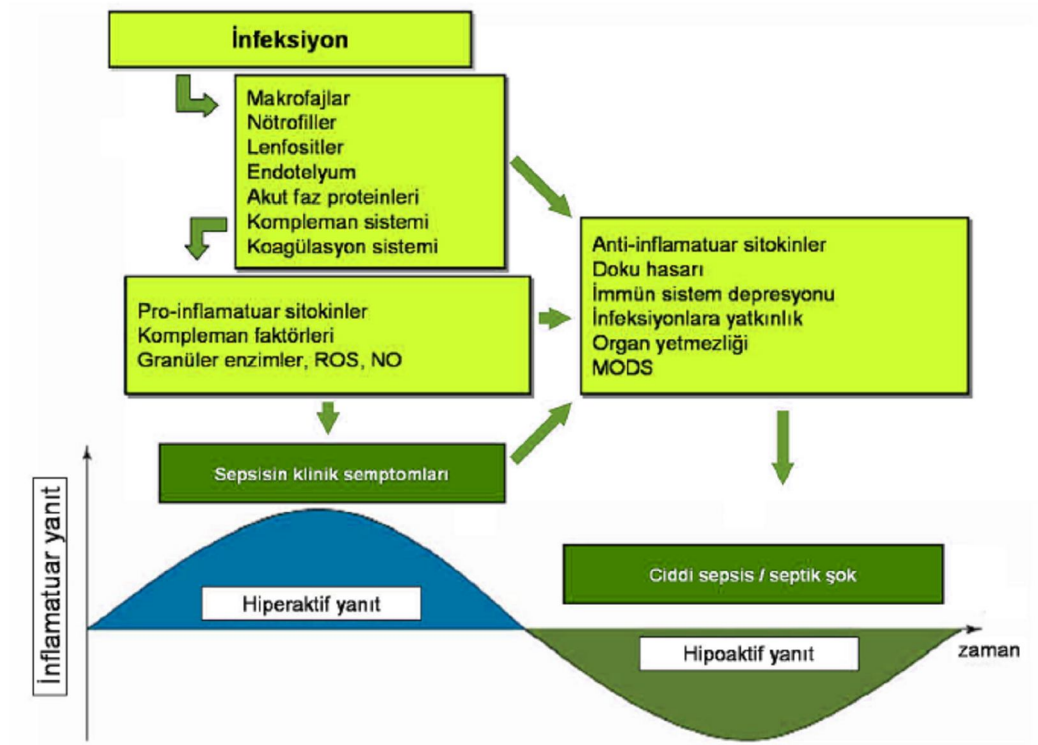
Konsensus toplantısında yeni terim olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz bir tetikleme mekanizmasıyla ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır. SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı şart değildir. SIRS oluşumuna neden olan nonenfeksiyöz hastalıklar arasında, pankreatit, iskemi, travma, hemorajik şok, yanık ve TNF'nin haricen kullanılması gibi etkenler yer almaktadır (13).

Tanımda yer alan kriterler aşağıda sıralanmıştır. Bunlardan en az ikisinin bulunması ile SIRS tanısı konulmaktadır;

- 1- Vücut ısısının 38°C 'den yüksek veya 36°C 'den düşük olması,
- 2- Kalp hızının 90/dk'dan daha fazla olması,
- 3- Solunum sayısının 20/dk' dan daha fazla veya arteriyel CO_2 basıncının 32 mmHg' dan daha düşük olması,
- 4- Lökosit sayısının $12000/\text{mm}^3$ 'den yüksek veya $4000/\text{mm}^3$ 'den daha düşük sayıda olması veya genç hücre formunun %10'dan fazla bulunması

1.1.1.4. Sepsis

Enfeksiyona karşı konağın kontrol altına alınamamış yaygın inflamatuvar yanıtı olup endojen mediyatörlerin salınımına bağlı olarak gelişir. Yapılan uzlaşma toplantısına göre enfeksiyona bağlı gelişen SIRS'ın 2 veya daha fazla kriterinin olması ile tanı konulur. Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı (American College of Chest Physicians, The European Society of Intensive Care Medicine, The American College of Chest Physicians, The American Thoracic Society ve The Surgical Infection Society, ACCP/SCCM) 2001 yılında yapılmıştır. Bu toplantıda SIRS tanı kriterlerinin nonspesifik olduğu ve ileride biyokimyasal ve/veya immunolojik kriterlerin tanıda kullanılabileceği belirtilmiş ve sepsis tanı kriterleri genişletilmiştir (Şekil-1) (13).



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

Şekil 1. Sepsis kaskadı ve evreleri (13).

1.1.1.5. Ciddi Sepsis

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

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

1.1.1.6. Septik Şok

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

1.1.1.7. Çoğul Organ İşlev Bozukluğu Sendromu

Çoğul organ işlev bozukluğu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS), sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişen bir hastada birden fazla vital

organ sisteminde işlevsel bozukluğun görülmesi olarak tanımlanmıştır. Desteklenmediği takdirde homeostazın sürdürülmesi olanaksızdır. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer MODS, iyi bilinen ve konağa doğrudan hasar veren spesifik bir olaya bağlı olarak gelişirken, sekonder MODS ise spesifik bir olaya direkt yanıt olmaktan çok, konağın anormal sistemik yanıtına bağlı olarak gelişir. Sekonder MODS, SIRS'ın çok şiddetli inflamatuvar yanıtı ve ölüme yol açan son basamağıdır. MODS'da işlev bozukluğu tüm organlarda gelişebilir ve akut akciğer hasarı, akut tubuler nekroz, prerenal azotemi, izole trombositopeni veya yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC), metabolik ensefalopati, akut non-enfeksiyöz hepatit, ileus, adrenal yetmezlik ile rabdomyoliz gibi klinik sendrom ve bozukluklarla kendini gösterebilir (14-17).

Günümüzde hastaların immünolojik durumlarını içeren bir terminoloji henüz sepsis tanımında yerini almamakla birlikte bu konudaki gelişim immünoinflamatuvar durumu kapsayan tanımların terminolojiye girmesi yönündedir. Predisposition, infection, response, organ dysfunction (PIRO) konsepti bunun ilk adımı olarak değerlendirilebilir (18).

2001 yılında ACCP/SCCM konferansında, sepsisli hastaların değerlendirilme sinde ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılmak üzere kanser hastalarında kullanılan Tümör, nodül, metastaz (TNM) sistemine benzer bir evrelendirme sistemi kullanılması önerilmiştir. Bu sınıflama kısaca **PIRO** olarak adlandırılmıştır (19).

-P (predisposition): Hastada önceden var olan risk faktörlerini işaret etmektedir. Önceden var olan faktörler, sepsiste sonucu değiştirmektedir ve tedavi planlanırken bunlar da dikkate alınmalıdır. Hastanın önceki sağlık durumu, kullanmakta olduğu ilaçlar ve alışkanlıkları sepsis seyrini etkilemektedir. Yakın zamanlı veriler, genetik yapının sepsiste prognozu önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle, gelecekte genetik yapı da evrelendirme sisteminde yer alabilir.

-I (infection): Enfeksiyon varlığını ve yaygınlığını değerlendirmektedir. Enfeksiyonun yeri, tipi ve yaygınlığının prognoza önemli etkisi vardır. Örneğin ağır pnömoni veya intraabdominal enfeksiyona sekonder sepsiste prognoz üriner sistem enfeksiyonuna bağlı sepsise göre daha kötüdür. Sekonder nozokomiyal bakteriyemiye bağlı sepsiste primer bakteriyemi veya katater ilişkili bakteriyemiden

daha kötü prognoz mevcuttur. Benzer şekilde, sorumlu mikroorganizmanın özellikleri de önemlidir.

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

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

İleride hücre düzeyinde etkilenmelerin de (apoptozis, hücrel hipoksi) sınıflamaya girebilecekleri düşünülmektedir.

1.1.2. Etiyoloji

Sepsis ve septik şok hastanın klinik durumunu yansıtır terimler olup, mikrobiyolojik yönden bir bilgi vermemektedir. Sepsis tablosu bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerden kaynaklanabildiği gibi, ağır travma veya pankreatit gibi noninfeksiyöz olaylarda da gelişebilmektedir. Olguların yarısında etken gösterilememesine karşın, bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir (20).

Sepsise neden olan mikroorganizmaların sıklığı, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik gösterir. Toplumda kazanılmış sepsis olgularında en sık rastlanan etken mikroorganizmalar, *E.coli*, *S.pneumoniae* ve *S.aureus*'tur. Hastane içinde gelişen sepsise neden olan mikroorganizmalar ise yıllara göre bazı değişiklikler göstermiştir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön sırada olup sıklıkla *S.aureus* ve *S.pyogenes* etken olarak saptanmakta idi. Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile bu gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960, 70 ve 80'li yıllarda gram negatif bakteriler gittikçe artan oranda (olguların %50'sinden fazlasında) sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (21).

Değişik çalışmalarda gram negatif bakterilerin sepsisli hastalarda %20-64, gram pozitif bakterilerin ise %27-74 arasında etken olarak izole edildiği bildirilmiştir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde en sık etkenler, sıklık sırasına göre; *E.coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* türleri ile diğer nadir gram negatif bakteriler izole edilmektedir. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise; koagülaz negatif stafilokoklar, *S.aureus* ve enterokok türleri en sık etken olarak izole edilmektedir (21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin, özellikle stafilocok sepsislerinin görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir. Bakteri spektrumunun tekrar gram pozitif mikroorganizmalara kayma nedenleri arasında hızla kullanıma giren üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram negatif bakterilere çok etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, tıbbın artan olanakları ile daha uzun yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kalıcı intravasküler kateter uygulamasının artması, değişik vücut içi protez (kalça, diz gibi eklem protezleri, kalp kapakçıkları) kullanımının artması, kronik ambulator periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir. Birçok vücut bölgesinde yabancı materyallerin kullanıma girmesi ile bu materyale yapışabilme özelliği olan koagülaz negatif stafilocokların etken oldukları sepsis insidansında önemli bir artış olmuştur. Sepsis olgularında enterokoklara da giderek daha sık rastlanmaktadır. Bu durum, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile paralellik göstermektedir (22).

Bütün sepsis olgularının %5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve *fusobacterium* türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık %5'i başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir (22).

Hastanede sepsis gelişen hastaların %20'sinde ise birden fazla mikroorganizma (polimikrobiyal sepsis) saptanmaktadır (22).

1.1.3. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında, hastalığın bildirimi zorunlu bir hastalık olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamlar vermek mümkün değildir. Buna rağmen, Amerika, Avrupa ve diğer ülkelerde sepsis görülme sıklığında son yıllarda önemli artışlar olduğu dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 70.000 – 300.000 sepsis olgusu görüldüğü belirtilmektedir. Hollanda'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13.6'sında

sepsis sendromu gözlenmiştir. Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. Çalışmada 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (23).

Sepsis, hastanede gelişen (nazokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler *S.aureus* ve *E.coli*' dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (24).

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

Tablo 1. Sepsiste predispozan faktörler

A.Konağa Ait Faktörler	B.Terapötik Faktörler
• Alta yatan ölümcül hastalık • Yaş (Yenidoğan, >65 yaş) • Primer hastalık (Siroz, D.M, Kr. Böbrek hastalığı, KKY) • Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedaviler) • Geniş travma ve yanıklar • Lokal infeksiyonlar • Septik abortus, lohusalık • Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi	• YBÜ'nde bakım • İnvazif damar kateterleri • Fazla miktarda parenteral mayi veya kan ve kan ürünleri verilmesi • Hemodiyaliz • Diğer invazif kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, endotrakeal tüp, entübasyon, mekanik ventilatör) • Büyük cerrahi girişimler

1.1.4. Fizyopatoloji

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve trombosit aktive eden faktör (PAF)'dür (4, 5). Sepsiste araşidonik asit metabolitleri de önemli rol oynar. Siklooksijenaz yolla prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yolla ise lökotrienler açığa çıkar. Endotoksin ve TNF, IL-1 gibi mediyatörler araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını ve sentezini aktive eder. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstriktör ve prostoglandinler ise vazodilatör etkiye sahiptir. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda rol alırlar (25).

İnterlökin-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive eder. IFN- γ , IL-2, IL-4 ve granülosit-monosit koloni stimule eden faktör (GM-CSF) oluşur. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (26).

Enfeksiyona sistemik cevap, salınan bu mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bazıları proinflamatuvar (TNF- α , IL-1 β ve IL-8) ve bazıları ise antiinflamatuvar (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Sepsis patogeneğinde rol oynadığı bilinen proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinler ve diğer moleküller Tablo 2'de görülmektedir. Normalde sitokin cevabı belli bir düzen içerisinde düzenlenir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak ise sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (27).

Tümör Nekroz Faktör alfa ve IL-1, birçok biyolojik etkileri ortak olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsiste, ateş, hipotansiyon şok patogeneğinde rol oynayan en önemli sitokinlerdir. IL-6 ve IL-10, TNF- α sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immünglobülinlerin etkisini artırır, T lenfositlerinin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe eder. Bu sitokinler, bu özellikleri ile sepsiste inflamasyonu düzenleyici ve antiinflamatuvar rol oynarlar (25).

Streptokoksik toksik şok sendromu (Strep-TSS), pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A streptokokların neden olduğu bir tablodur. Şok, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı bu tabloda sık

karşılaşılan durumlardır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B'nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- α , IL-1 ve IL-6 sentezini başlattığı bilinmektedir. Bu da TNF- α 'nın, Strep-TSS'ında ateş, şok ve doku hasarında önemli mediyatör olduğunu desteklemektedir (28).

Tablo 2. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler

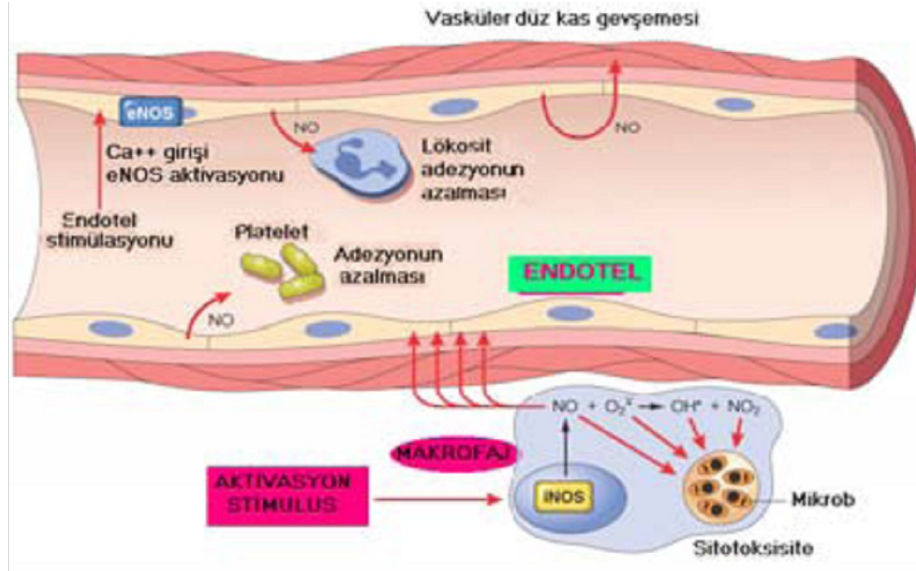
Konak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Antiinflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNF α TGF
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α , IL-1		BPI, defensinler,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

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

oluşursa multiorgan yetmezliği ile sonuçlanır. Sepsiste en sık karşılaşılan organ yetmezliği, akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (5, 25).

Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, kontakt sistem ve doku faktörünü aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII), plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen, fibrine dönüşür. Bunu pıhtılaşma izler. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan DIC tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. DIC, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. DIC gelişen hastalarda ölüm oranı % 77, DIC olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (29).

Sepsiste gelişen en önemli fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif bakteriyel, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir. Sepsiste açığa çıkan mediyatörlerin önemli bir kısmı vazoregülatördür. Bunlar PGI₂, tromboksan A₂, histamin (kompleman aktivasyonunu takiben mast hücrelerinden salınır), serotonin (aktive olan trombositlerden salınır) ve NO'dur. Vasoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalır (Şekil 2). Bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca sepsiste miyokardı deprese eden bir madde “myocardial depressant substance” izole edilmiştir. Bu madde, ventriküler dilatasyon, miyokardda depresyona neden olur ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu azaltır (30,31). Diğer mediyatörler de kalbi etkiler. TNF- α miyokardı deprese eder, PAF kalp üzerine negatif inotropik etkilidir ve arteriyel kan basıncını düşürür. Lökotrienler C₄, D₄ ve E₄, koroner ve miyokard kan akımını azaltır. IL-2 de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar. Sepsiste salınan bu mediyatörlerin etkisi ile hipotansiyon ve şok gelişir (32).



Şekil 2. Sepsiste vazodilatasyon

Sepsiste birçok organda patolojik değişiklikler görülebilir. En fazla organ hasarı akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp ve barsaklarda görülür. Bu değişiklikler, bakteriyel invazyon, bakteriyel toksinler ve enzimlerin direkt etkisi, mediyatörler aracılığı ile oluşan etki, perfüzyon bozukluğu ve DIC sonucu gelişen patolojik değişikliklerdir. Histopatolojik değişiklikler, konjesyon, ödem, fibrin trombüsleri, hemoraji ve nekroza kadar giden lezyonlarla karakterizedir. Akciğerde hemorajik değişikliklere sık rastlanır ve ağır solunum yetmezliğine yol açar. Akciğerlerden sonra ikinci sıklıkla lezyonlar, barsaklarda akut iskemik enterokolit ve karaciğerde zonal nekrozlar şeklinde gelişir. Diğer organlarda da hemoraji ve nekrotik değişiklikler gözlenir (32).

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

1.1.4.1. Apoptozis

Genetik olarak programlı hücre ölümüdür. Proteazların aktivasyonu ile hücrede ve çekirdekte dejenerasyon, yoğunlaşma, DNA degradasyonu, hücre kalıntısının fagositozu ile hücre ortadan kalkar. Septik sürecin patogenezinde ve gelişiminde çok sayıda lenfosit ve gastrointestinal epitel hücrelerinin apoptozisinin yer aldığı bilinen bir gerçektir. Endojen glukokortikoidlerin salınımı, lenfosit apoptozisinden sorumlu olabilir. Artmış apoptozis T, B ve NK hücre

popülasyonundaki azalmaya sekonder olarak immün baskılamaya katkıda bulunur. Tüm bunlar sekonder fırsatçı enfeksiyonlara ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara zemin hazırlar (33-35).

1.1.4.2. Nöroendokrin refleks

İmmün kökenli sitokinlerden özellikle IL-1, TNF- α ve IL-6 LPS'ye karşı nöroendokrin ve metabolik yanıtı başlatır. Ateş, hipotalamopitüiter adrenal aks, kemik iliğinin ve lökositlerin uyarılması, karaciğerde akut faz proteinlerinin yapılması, katabolizma ve kas proteinlerinin yıkılması akut faz yanıtının parçalarıdır. Özgül immüniteyi uyaran hormonlar, sepsis sırasında ya normal ya da daha düşük seviyede bulunurlar (36).

1.1.4.3. Genetik yatkınlık

Son yıllarda sepsisle ilgili en önemli gelişmelerden biri enfeksiyona inflamatuvar yanıtındaki bireysel farklılıklarda genetik özelliklerin ve polimorfizmlerin öneminin ortaya çıkmasıdır. Tek baz çifti değişiklikleri tek nükleotid polimorfizmi, örneğin TNF reseptör, IL-1 reseptör, IL10 reseptör, Fc- γ reseptör genleri gibi, mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde genlerin etkili olduğu görülmüştür. Sitokin genlerindeki polimorfizm inflamatuvar ya da antiinflamatuvar sitokin üretimini ve konsantrasyonunu etkileyebilir. Bunun sonucunda hasta artmış ya da azalmış inflamatuvar yanıt verir (36-38).

Tümör Nekroz Faktör α , IL-1, IL-6, IL-10, ısı şok proteinleri ve kaspas-12'yi içeren çeşitli genetik polimorfizmlerin enfeksiyonlara yatkınlık ve septik şoklu hastalarda mortalite artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Genetik faktörlerin sepsis fizyopatolojisinde rolünün anlaşılması ile bireysel korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi mümkün olacaktır (38).

1.1.4.4. Metabolik Değişiklikler

Sepsiste hastanın metabolik profili oldukça ciddi bir şekilde etkilenmektedir. Sepsise metabolik yanıtta ilk olarak vücudun karbonhidrat, yağ ve protein depoları yıkılmaya başlar. Bu duruma "septik otokanabalizm" denir. Bu metabolik değişiklikler TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile gerçekleşir. Sitokinler tarafından katekolamin, kortizol ve glukagon indüklenmesi de bir diğer önemli mekanizmadır. Bu metabolik değişiklik sonucu ortaya çıkan malnütrisyon hastanın mortalitesini büyük oranda etkilemektedir. Malnütrisyon

hastanın immün fonksiyonlarını da oldukça bozar ve mikroorganizmaya karşı yetersiz yanıt ortaya çıkmasına sebep olur. Hücre enerji metabolizmasının sağlanması ilk aşamada mümkünken daha sonra ileri aşamalarda bu da sağlanamaz, dokulara oksijen taşınımı bozulur ve hipoksi gelişir. Mitokondriyal disfonksiyon sonucu, oksidatif hasar ortaya çıkar, buna ‘sitopatik hipoksi’ denir. Hipoksinin ardından reperfüzyon gelişebilir bu da reperfüzyon hasarı ya da oksidatif hasara neden olur (39-41).

1.2. İnflamasyon Belirleyicileri

Lökositoz veya formülde sola kaymanın SIRS kriterleri arasında özgülüğü çok düşük, duyarlılığı ise nisbeten yüksektir. Bunlar gastrointestinal kanama, steroid kullanımı, cerrahi, kan transfüzyonu sonrası ve miyokard enfarktüsü gibi inflamatuvar olmayan durumlarda da görülebilmektedir. Yine de çok kolay değerlendirilebilmesi nedeniyle enfeksiyon izleminde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Lökositoz veya formülde sola kaymanın yanına C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin de laboratuvar belirleyicileri olarak 2001 kriterlerine eklenmiştir. Bunlar özellikle enfeksiyona bağlı durumlarda daha çok artış gösteren akut faz reaktanlarıdır (16).

1.2.1. C-Reaktif Protein

C reaktif protein oldukça uzun zaman önce bulunmuş bir belirteçtir. Tillet ve Francis 1930 yılında pnömonili hastaların serumlarından izole ettikleri bu maddenin *S.pneumoni*’nın polisakkarit parçasını presipite ettiğini göstermişlerdir (42).

C reaktif protein, inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteinidir. Çoğunlukla inflamasyon, enfeksiyon, sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımını yapmakta da etkili olduğu gösterilmiştir (42).

Ancak özgülüğü düşüktür, plazma düzeylerindeki artış 24 saati bulabilmektedir. Lokal enfeksiyonlarda da artış görülebilmekte ve bazen sepsis şiddetini belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Enfeksiyon tablosu gerilese de düzeyi günlerce yüksek kalabilmektedir ve enfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da (otoimmün, romatizmal hastalıklar, miyokard infarktüsü, malignansiler, cerrahi

sonrası dönem) yükselebilmektedir. CRP düzeyinin 50mg/l olmasının sepsis tanısında %99 duyarlılık ve %75 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (42-45).

1.2.2. Prokalsitonin

Kalsitonin öncülü peptid olup, normalde tiroid C hücrelerinden salgılanmaktadır. Ciddi enfeksiyon varlığında, mononükleer lökosit ve karaciğer hücresi gibi tiroid dışı dokulardan endotoksin ve proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile de salgılanmaktadır. Prokalsitonin, SIRS'da da yükselebilmektedir, ancak bu durumdaki düzeyi, ciddi sepsis veya sepsik şoktaki kadar yüksek olmamaktadır. Lokal enfeksiyon varlığında yükselmediği, viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında yararlı olduğu öne sürülmektedir. Örneğin bakteriyel menenjitli olgularda artarken, viral menenjitlerde artmaz. PCT, antibiyotik tedavilerinin düzenlenmesinde de gösterge olarak kullanılabilir. CRP'ye göre 20 saat kadar erken yükselmekte ve tedaviye yanıt varlığında daha kısa sürede düşmektedir. CRP'ye göre maliyeti daha yüksektir. Ayrıca prokalsitonin düzeylerinin CRP'ye nazaran sepsis ciddiyeti ve mortalite ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Normal düzeyi 0,5 ng/ml olarak kabul edilmektedir. SIRS'da 0,5-2 ng/ml, sepsis başlangıcında 2 ng/ml, ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinde ise 10 hatta 100 ng/ml'nin üzerine çıktığı belirtilmektedir. Sepsis tanısında 1,5 ng/ml eşik değerinin %100 duyarlılık ve %72 özgüllük oranına sahip olduğu bildirilmiştir. PCT ve CRP'nin tek bir ölçümden ziyade seri ölçümleri, avantaj ve dezavantajları dikkate alınarak sepsis tanı ve tedavisinde kullanılabilir (46-49).

1.2.3. Tümör Nekroz Faktör alfa

Lipopolisakkarit veya diğer sitokinlere cevap olarak mononükleer makrofajlar tarafından üretilir. Monositler ve makrofajlar TNF- α proteininin ana kaynağı olmakla birlikte aynı zamanda beyin glial hücreleri, karaciğer Kupffer hücreleri, deri keratinositleri, mast hücreleri, N-K lenfositleri, T lenfositleri ve B lenfositleri tarafından da imal edilmektedir. TNF- α 'nın LPS ile meydana gelen sepsis sendromunda, sitokin basamaklarını uyararak etki gösteren ana mediyatör madde olduğu tesbit edilmiştir. IL-1, kemotaktik sitokinlerden IL-8, IL-6, genel hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve miyokardiyal depresyondan sorumlu nitrik oksit, araşidonik asit metabolizması ve mikrotrombüs oluşumundan sorumlu sitokinlerin sentezini uyarmaktadır. Bulgular, TNF- α 'nın organizmaya giren

bakteriye karşı meydana gelen cevapta konakçının bütünlüğünün sağlanmasında önemli olduğunu göstermiştir. Ancak, katabolik bir mediyatör olup aşırı TNF- α sekresyonu konakçının ölümüne yol açmaktadır. Solubl TNF reseptör düzeyi (sTNFR) sepsiste TNF düzeyinden yüksek olup aradaki fark yaşam oranı ile paraleldir (44).

1.2.4. İnterlökin- 1 Beta

Tümör Nekroz Faktör α ile benzer fonksiyonel ve biyolojik karekteristiklere sahiptir. Yeterli konsantrasyonu konakçı direnci için önemlidir. Yüksek konsantrasyonları ise ölüme yol açmaktadır. TNF- α gibi sepsis sendromunda sekonder mediyatörler için kuvvetli bir uyarıcıdır. TNF- α , IL-1, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1, IL-2, IL-6, araşidonik asit metabolitleri, integrin ekspresyonu ve NO sentezini uyarır. İntravenöz LPS verilen insanlarda, IL-1 β 'den 100 kez fazla serum interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) olduğu tesbit edilmiştir. Konakçada sepsis esnasında homeostazisin sağlanmasında IL-1 β regülasyonu önemlidir (44).

1.2.5. İnterlökin- 10

Sitokin sentezini inhibe eden en güçlü sitokindir. Bu özelliğinden dolayı sitokin sentezini inhibe edici faktör, mast hücre büyüme faktörü 3 ve B hücreden derive T hücre büyüme faktörü olarak da adlandırılmaktadır. Bu sitokinin geni birinci kromozomda lokalizedir, 18 kD molekül ağırlığında ve yaklaşık olarak 178 aa içermektedir. Monosit ve nötrofillerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder (38,39).

İlk defa T helper 2 lenfositleri tarafından sentezlendiği, daha sonra ise timosit, monosit, Langerhans hücreleri, makrofajlar ve B hücreleri tarafından da sentezlendiği tespit edilmiştir. Reseptörleri IL-10R1 ve IL-10R2 olmak üzere iki tane olup interferon reseptörleri ile benzerlik göstermektedir (41,42). İnflamasyon sırasında gerek inflamasyonun kendisi ve gerekse salınan mediyatörler konak organizmanın sağlam dokularına da zarar verebilmektedir. İnflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar sitokinlerin de salınması, inflamasyonun sınırlanmasına yöneliktir. IL-10, inflamasyon ve immun yanıtın potent inhibitörüdür. Monositlerdeki interselüler adezyon moleküllerinin belirginleşmesini inhibe ederek lökositlerin endotel yüzeye yapışmalarına engel

olmaktadır. Transforming growth factor- β (TGF- β) ile sinerjik etkilidir. İmmunoglobulinlerin sentezinde ve IgA dönüşümünde rolleri vardır. En önemli antiinflamatuvar sitokin olarak kabul edilen IL-10, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe etmektedir. IFN- α ve lenfotoksin salınımını azaltarak antiviral aktivite gösterir. Aynı zamanda monositlerin prokoagülan aktivitesini ve intraselüler mikroorganizmaları öldürme yeteneklerini baskılamakta, Human Lökosit Antijen (HLA) DR4, Major Histokompatibilite (MHC)-II ve Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) ekspresyonunu inhibe etmektedir (50,51).

Endotoksemi ve sepsiste, IL-10 uygulamasının TNF- α salınımını ve mortaliteyi azaltarak prognoz açısından pozitif etkilere sahip olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Anti-IL-10 uygulanan farelerde ise TNF- α salınımının ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir. Hücresel immünitenin inhibisyonunu gerektiren durumlarda tedavi amaçlı kullanılabilir (52).

Sistemik inflamasyon yanında inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, graft versus host hastalığı, maligniteler, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar ile de ilişkilidir (53).

1.2.6. İnterlöklin- 8

Lipopolisakkarit, IL-1 veya TNF- α uyarısına cevap olarak monosit, makrofaj, lenfosit, endotelial hücreler, fibroblastlar ve epitelial hücreler tarafından sentezlenir. Lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda inflamatuvar odağa nötrofillerin akümüasyonu için gereklidir. Sepsisteki hastada yüksek serum IL-8 konsantrasyonu, yüksek mortalite ve multipl organ disfonksiyonu ile birliktedir (44).

1.2.7. İnterferon gama

İnterferon gama ile aktive edilmiş hücreler, gram negatif ve gram pozitif bakteriler dahil olmak üzere bir çok patojene karşı dirençlidir. IL-1 β ve TNF- α tarafından uyarılan sekonder mediyatörlerden araziidonik asit metabolitleri arasında platelet aktive edici faktör (PAF) ve lökotrien - B4 (LTB4) en önemlileridir (50).

1.2.8. Platelet Aktivatör Faktör

Monosit ve endotelial hücreler tarafından LPS'ye cevap olarak sentezlenen PAF, IL-1 β , TNF- α , NO ve doku faktörleri üretimi ile lökosit aktivasyonu, platelet

agregasyonu ve pulmoner hipertansiyona yol açar. PAF reseptör antagonistleri gram negatif sepsisli hastalarda yaşam süresini artırmaktadır (50).

1.2.9. Lökotrien B4

Bakteriyel patojenlere cevap olarak sentezlenir, nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunda etkilidir. Sepsiste hastalarda dolaşımda yüksek konsantrasyonda LTB4 bulunması, sitokin sekresyonu, vasküler endotelial disfonksiyon ve ölümle orantılıdır (50).

1.2.10. Nitrik Oksit

Vasküler tonosite regülasyonu, platelet agregasyonu ve lökosit adezyonu inhibisyonu yapar. İndüklenebilir NO, sepsiste vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde sentezlenir, LPS ile uyarılan hipotansiyondan büyük ölçüde sorumludur. NO inhibitörlerinin ise sepsiste hipotansiyonu düzelttiği tesbit edilmiştir. Ancak, organ kan akımının azalmasına ve multipl organ disfonksiyonunun olasılığının artmasına yol açar. İnsanlarda sepsiste NO sentez inhibisyonu periferel vasküler direnci artırır, kan basıncını yükseltir, kardiyak debiyi ise azaltır. Bir serbest radikal olan NO, endotel kaynaklı gevşeme faktörünün (EDRF) yapısında yer alır. NO sentezi, sepsiste geç ortaya çıkar ve vazodilatasyondan sorumludur (32).

1.2.11. İnterlökine- 6

İnflamatuvar yanıtın ciddiyetini gösterir. Bakteriyel enfeksiyona özgü değildir. Viral enfeksiyon, transplant reddi, otoimmün hastalıklar ve cerrahi girişim gibi durumlarda da yükselir. İmmün supresyon durumlarında azalır. Kinetiği oldukça hızlı olup, 1-2 saat içinde yükselip kısa sürede düşer. Tanıya yardımcı olması konusunda prokalsitonine üstünlüğü yoktur. Neonatal sepsisin erken tanısında değeri düşük geçerlilikte olsa da hızlı bir gösterge olduğundan yenidoğan kliniklerinde kullanılmaktadır. Ancak yine de birçok klinik çalışmada prokalsitoninin daha üstün olduğu belirtilmektedir (43,44).

1.3. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açan etken ister gram-negatif, isterse gram-pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olan bu durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir. Erken tanı için hastanın yüksek sepsis riski

taşıyıp taşımadığına dikkat edilmelidir. SIRS'a sistemik bakteriyel bir enfeksiyonun neden olduğunu düşündüren belirti ve bulgular ile komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir;

1- Primer belirti ve bulgular

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

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

2- Komplikasyonlar:

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

Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur. Hipotansiyon, kanama, hipoksi, asidoz ve sarılık gibi komplikasyonlar bizi tanıya götüren ilk bulgular olabilir. Öte yandan, hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden de önce ortaya çıkabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların izlemi sonucunda mental durumda değişiklik ve hiperventilasyonun ilk klinik bulgular olduğu anlaşılmıştır. Sepsiste en erken ortaya çıkan metabolik değişiklik ise respiratuvar alkalozdur. Bakteriyel, viral, fungal ve hatta parazitik septik tablolarda cilt bulguları ortaya çıkabilir. Gram-pozitif mikroorganizmalar, selülitin yanısıra eritrojenik toksinlere bağlı yaygın bir eritrodermiye yol açabilirler. Ayrıca gram

negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde de cilt lezyonları gelişebilir. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi için patognomonik cilt lezyonu ektima gangrenozumdur. Bu lezyonlar yuvarlak veya oval, 1-5 cm çapında, vezikül şeklinde başlayan ancak kısa sürede nekrotik ülser dönüşen bir alanı çevreleyen bir deriden bir kabarık halka yada eritemden oluşur. *Pseudomonas* bakteriyemilerin %5-25’inde görülür. Basillerin doğrudan doğruya vasküler invazyonuyla gelişir. *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* septisemilerinde de cilt lezyonu gelişir (24).

1.4. Ghrelin

Ghrelin (GAH), ilk kez 1999 yılında, Kojima ve ark tarafından growth hormon salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak farelerin midelerinde gösterilmiştir. Ghrelinin midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretildiği saptanmıştır (54).

Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (55-57), meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (54-58).

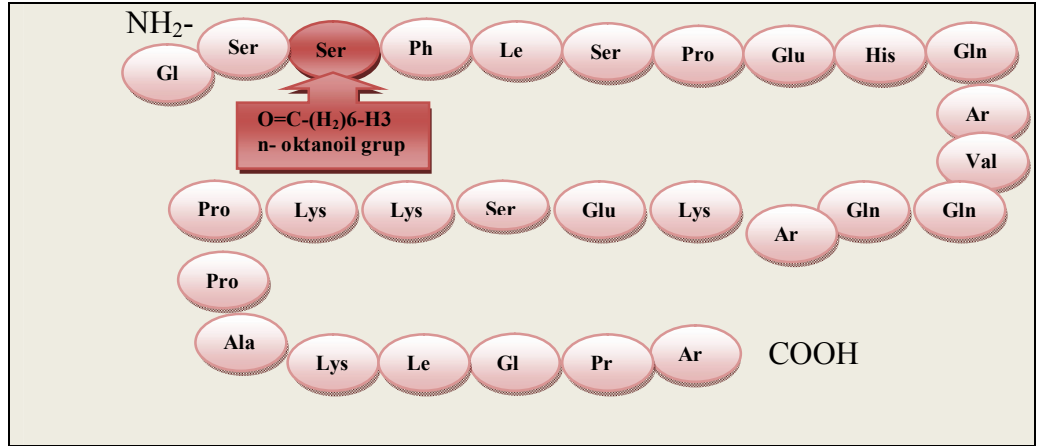
Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (59). Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan GAH, vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır. İnsan GAH’ı N-terminal ucundaki 3. aa olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu GAH’ın aktif olması için gereklidir. Yani oktanil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir (aGAH). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir (dGAH) ve dGAH inaktif GAH olarak da bilinmektedir (12,57).

Desaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90’ını oluşturmaktadır. Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (60).

Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyonundaki serin amino asiti bir oktanoil grup ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada

posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (Şekil 3).

Ghrelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir. Ayrıca bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofize olmak üzere beyin dokusuna geçişine imkan sağlamaktadır (59,61).



Şekil 3. Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı

1.4.1. Ghrelinin Doku Dağılımı

Ghrelin, öncelikle midede fundusta oksintik bezde (midenin asit salgılayan parçası) bulunmuştur. Midede, ghrelin içeren hücreler, fundusta pilordan daha yüksek miktarda bulunur. Ghrelin salgılayan hücreler midede mukozal epitelyumda bulunan ayrı bir endokrin hücre tipidir (62).

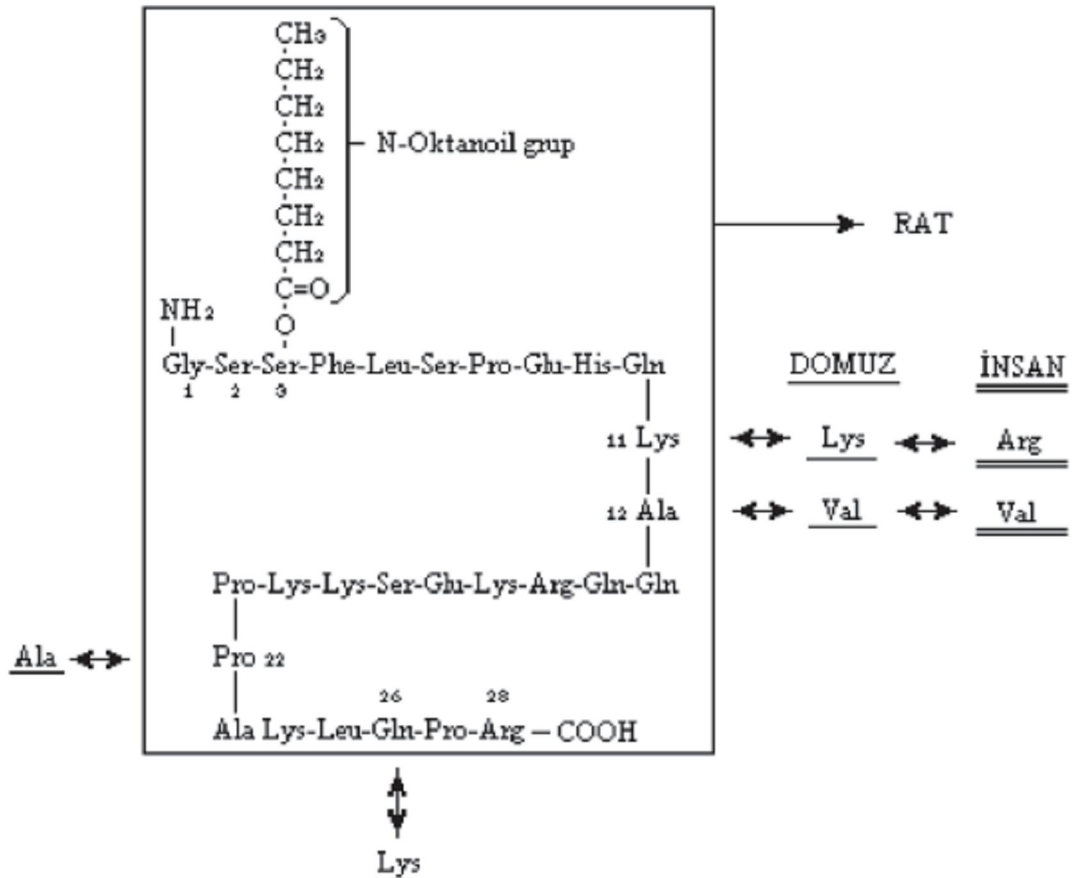
Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır. Ghrelinin % 30 kadarı gastrointestinal kaynaklıdır. Barsakta duodenumdan kolona indikçe ghrelin konsantrasyonu azalır. Santral sinir sisteminde ghrelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür (62).

Hipotalamusta ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nükleus (ARC)'de sentezlenir, ancak ghrelin pozitif nöronların sayısı düşüktür. Kalp ventriküllerinde bulunan GHS-R reseptörü ghrelinin kardiyovasküler etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Nöroendokrin tümörler tiroid ve meduller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da ghrelin saptanmıştır. Normal ve tümöral dokularda ghrelin ekspresyonu mideden daha azdır ve bu dokularda ghrelinin fizyolojik rolü

otokrin/parakrin faktör düzeyindedir ve henüz anlaşılmamıştır. Gastrointestinal sistem dışında ghrelinin endokrin rolü anlaşılmamıştır (62).

Pankreasda yapılan çalışmalar ghrelinin ve açillenmemiş ghrelinin sıçan pankreasında bulunduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar ghrelini b veya a hücrelerinde, diğerleri ise yeni adacık hücrelerinde, e hücrede olduğunu belirtmiştir (63).

Ghrelinin kan-beyin bariyerini geçebileceği gösterilmiştir. Fare ghrelini insan ghrelininden 2 aminoasit farklı olduğundan (Şekil 4) dolayı beyinden kana geçebilir ancak kandan beyine çok az geçer. İnsan ghrelini ise her iki yöne de geçebilir.



Şekil 4. Ghrelinin aminoasit dizilimi

Ghrelinin açillenmemiş formu olan desaçile ghrelin, anlamlı yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. Vücudumuzda birçok peptid hormonun sadece aktif olanlarının değil, inaktif olanlarının da bulunduğu bilinmektedir. İnaktif formların klirens hızları aktif formlara göre düşük, yarı ömürleri daha uzundur.

İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde açillenmemiş ghrelinin açile ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir (64).

Gittikçe artan sayıda çalışma açillenmemiş ghrelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Açillenmemiş ghrelinin, adipogenezde (64), lipolizde (65), glukoz homeostazisinde (66), hücre proliferasyonunda (67), apoptoziste (68) ve kardiyovasküler fonksiyonlarda (69) etkili olduğu belirtilmektedir.

Bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi yaygındır. Açillenmemiş ghrelin klasik ghrelin reseptörüne bağlanmaz ve bu şekilde aktive olmaz. Baldanzi ve ark.(68) kardiyovasküler sistemde farklı bir ghrelin reseptörünün varlığından bahsetmişlerdir.

Açillenmemiş ghrelinin spesifik bir reseptörünün olduğunun bulunması fizyolojik rollerini aydınlatacaktır. Açillenmemiş ghrelinin bu fonksiyonları endokrin olmayan etkilerdir.

1.4.2. Ghrelinin Etkileri

Ghrelinin organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

1.4.2.1. Yemek Yeme Üzerine Etkisi

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (70). Ghrelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır. Ghrelinin oreksijenik etkisi ob/ob leptin eksikliği olan farelerde gözlenmiştir ve ghrelin antagonisti olan D-Lys3- GHRP-6 ile inhibe edilmiştir (71).

Memelilerde ghrelin oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı ve kısa ömürlüdür. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini 3 yolla yapar:

1. Mideden salgılanan ghrelin kan yoluyla Arkuat nukleus hücrelerine ulaşır ve kan-beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer beyin hücrelerine ulaşır.
2. Periferde sentezlenen ghrelin, vagal etkileşimlerle GHSR ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nükleus traktusa erişerek hipotalamusu etkiler.
3. Ghrelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve Nöropeptid Y (NPY) ve iştah etkili protein (AGRP) ile diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşimde bulunur. Ancak beyinde ghrelin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir (59).

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. NPY ve AGRP adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (72).

İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığını, periferel ghrelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimule ettiği gösterilmiştir. Genellikle, periferel olarak enjekte edilen peptidler kan-beyin bariyerini geçemezler. Periferel ghrelinin bariyeri geçme hızı son derece yavaştır. İndirekt etki yoluyla hipotalamik bölgeyi etkilediği düşünülmektedir (72).

1.4.2.2. Uyku Üzerine Etkisi

Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (73).

1.4.2.3. Hücre Proliferasyonu

Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ghrelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir (65).

GHS Reseptörleri, meme dokusu gibi normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümöral dokularında bulunmuştur. İn vitro çalışmalarla ghrelinin, hem açillenmiş hem de açillenmemiş şeklinin ve bazı sentetik analoglarının tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (74).

Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün, fakat aynı zamanda gastro-entero-pankreatik karsinoidlerin, akciğer karsinoidlerinin ve tiroid tümörlerinin ghrelin içerdiği hem immunohistokimyasal hem de mRNA analizleriyle saptanmıştır (75,76).

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, açillenmiş ve açillenmemiş ghrelinin GHS-R1a reseptörü yoluyla değil, farklı GHS reseptör alt grubu aracılığı ile hücre proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (67).

1.4.2.4. Kardiyovasküler Etkiler

Kalp ve aortada ghrelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (77). İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir (78).

Ghrelinin primer yetişkin ve H9c2 kardiyomiyositlerin ve endotelial hücrelerin in vitro olarak apoptozunu inhibe ettiği bildirilmiştir (79). Bu etkileri hücre dışı sinyal ileti yolu olan kinaz ve akt serin kinazın aktivasyonu ile düzenlenir. Bununla birlikte H9c2 kardiyomiyositler ghrelin reseptörü eksprese etmez. Bu nedenle farklı ve henüz tanımlanmamış bir reseptör tipinin kullanıldığı görüşüne varılabilir (79).

1.4.2.5. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

İnsanlarda (normal kilolu ve obezlerde) intravenöz ghrelin uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder. Ghrelinin GH salınımını arttırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar sonuçta dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (80).

Ghrelinin sıçan adacık a hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar hayvan çalışmalarında da bulunmuştur. Ghrelin GH reseptör antagonisti benzer etkiler göstererek insülin direncini arttırır. Özetle, ghrelinin insülin salınımı üzerine etkisi GH yolu ile dolaşımdaki glukoz düzeylerini düzenleyerek, insülin direncini arttırarak ve glikoneogenezini stimüle ederek olduğu düşünülmektedir (81).

1.4.2.6. Yağ Dokusuna Etkileri

Kemirgenlerde kronik ghrelin alımı vücut yağ düzeylerini arttırır. Ghrelin veya GHS'ler dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunu arttırır ve resistin mRNA ekspresyonunu inhibe eder (71). İnsulin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin, in vitro ghrelin uygulanmasından sonra inhibe olur. Bunlar ghrelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (82).

1.4.2.7. Gastrointestinal Etkiler

Ghrelin ilk defa mide dokusunda bulunmuştur. Daha sonra midedeki ve iştah düzenlemekteki etkisi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda intravenöz ghrelin uygulanmasının doz bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (83).

Ghrelina maksimum yanıtın özellikle gastrik asit salgılanması yönünde deri altı histamin enjeksiyonu sonucu olan artışı kadar olduğu gösterilmiştir. Bu yanıt daha öncesinde uygulanan atropin veya bilateral servikal vagotomi sonucu

engellenebilir ancak histamin H2-reseptör antagonisti bu yanıtı engellemez. Ghrelinin intraserebroventriküler uygulanması da gastrik asit salgılanımını artırır (83).

1.4.2.8. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Pankreas, ghrelin üreten bir organdır. Ghrelinin pankreasda yeni tanımlanan e adacık hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir. Pankreatik ghrelin profili fetal oluşumdan itibaren değişim gösterir. Pankreatik ghrelin eksprese eden hücreler erken postnatal dönemde fazla sayıdadır (yaklaşık tüm endokrin hücrelerin %10'u kadar) ve doğumdan sonra bu sayıda azalma görülür. Ghrelin mRNA ekspresyonu ve ghrelin konsantrasyonu (özellikle açillenmemiş ghrelin) fetal pankreasda fetal mideye nazaran birkaç kez daha yüksek düzeydedir (84).

1.4.2.9. Diğer Endokrin Etkiler

İntravenöz ghrelin uygulanmasının, sağlıklı kişilerde GH salınımını dolayısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin düzeylerini hafifçe arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin ve GHRH'nin birlikte verilmesi GH salgılanmasında sinerjik etki gösterir (85).

Ghrelin, GHS-R üzerine IP3 yolu ile etki ederek hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu artırır ve GH düzeyi yükselir. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu sıçanlarda ve insanlarda GH salınımını artırır. Anestezi altındaki sıçanlara intravenöz ghrelin enjekte edildikten sonra plazma GH konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir (bazal değer: 12.0 ± 5.4 ng/mL, ghrelin enjeksiyonu sonrası: 129.7 ± 11.3 ng/mL). GH salgılanması ghrelin enjeksiyonundan yaklaşık 5-15 dk sonra tepe noktasına ulaşır ve 1 saat sonra başlangıç değerlerine yaklaşır. Ghrelin ve GHRH, GH salınımı üzerine sinerjik etki gösterir. Bu ikili uygulama sadece GHRH veya ghrelin etkisinden daha fazla GH salgılanmasına neden olur. Bu sinerjik etki, GHRH ve sentetik ghrelin agonistlerinin birlikte verilmesi ile de gözlemlenebilir (86).

1.4.2.10. Ghrelinin Antiinflamatuvar Etkisi

İnsan çalışmalarında leptinin interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna

bağlı olarak immun sistemde ghrelinin antiinflamatuvar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (87).

Ghrelinin ve hedef reseptörleri (GHS-Rs) nötrofillerde, lenfositlerde, makrofajlarda yerleşmişlerdir ve immun hücre yanıtını modüle ederler. Patolojik inflamatuvar olaylarda immun hücre yanıtında düzeltici önemli bir role sahip olabilirler (87-89).

Ghrelindeki oreksijenik aks, endojen inflamatuvar cevabın regülasyonunda kritik role sahip olabilir (90). Nitrik oksit demir alınımlarını inhibe ederek endotel hücre koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Yeni yayınlarda ghrelinin endojen NO salınımlarını indükleyebileceği rapor edilmiştir (91,92).

Ghrelinin, LPS ile sepsis oluşturulmuş rat kültürlerinde, makrofajlarda nitrik oksit sentazı (NOS) artırmış, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonunu azaltmıştır. Ghrelinin antiinflamatuvar etkisi NO yapımını artırmasına bağlı olabilir (93).

Ekzogen Ghrelinin LPS ile stimüle edilmiş makrofajlarda, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımını doza bağımlı olarak azalttığı, IL-10'un ise yapımını artırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin özellikle IL-1 β üzerinde inhibisyonu belirgindir. LPS ile indüklenmiş endotoksemide ghrelin verilerek TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin baskılandığı in vivo olarak gösterilmiştir (94).

Ghrelinin fekal peritonit ve endotoksik şok oluşturulmuş ratlarda yaşam şansını artırdığı, bunu da TNF- α yapımını azaltarak sağladığı gösterilmiştir (95,96).

Sepsis oluşturulmuş ratlarda akut akciğer hastalığında ghrelin verildiğinde akciğer hasarının azaldığı, pulmoner kan akımının arttığı, proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı, NF- κ B aktivasyonunun inhibe olduğu ve sepsiste mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (97).

Ghrelinin diğer endokrin etkileri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri

Etki	Ghrelin	Desağıle ghrelin
Gastrointestinal		
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑ (pankreas)	↔ (mide)
Epitelyal koruma	↑	nd
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔ (jejunum)
Kardiyovasküler		
Büyük damarlarda dilatasyon	↑ (sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)
Küçük damarlarda dilatasyon	↑	nd
Endotel fonksiyonları	↑	nd
Kalp fonksiyonu	↑	↑
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓
İmmün fonksiyonlar		
İmmün hücre üretimi	↑	↔
Sitokin üretimi	↓	↔
Nötrofil aktivasyonu	↓	nd
Kemik		
Osteoblast üretimi	↑	↑
Osteoblast aktivitesi	↑	nd
Uyku	↑	↔
Hafıza	↑	↔
Anksiyete	↑	↔
İris kas releksasyonu		
Sfinkter	↑	↑
Dilatatör	↑	↔

(↑): stimülasyon , (↔):etki yok, (↓): inhibiston, (nd): bilinmiyor.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde, yazılı onamları alınan, standartize kriterlere göre SIRS tanısı alan 20, ciddi sepsis kriterleri taşıyan 20 hasta alınmıştır. Kontrol grubu tamamen sağlıklı 20 gönüllü olgudan oluşturulmuştur.

Olguların seçiminde, yaş ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) sınırlaması yapılmış, 18-55 yaşları arasında VKİ'si 18.5 - 24.9 kg/m² olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgulardan alınan kan örneklerinde glukoz, CRP, laktat, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 düzeyleri ile desaçile ve açile ghrelin düzeyi bakılmıştır.

2.1. Hasta Grupları:

Grup I (Kontrol Grubu) : Tamamen sağlıklı olgular, (n= 20)

Grup II (SIRS Grubu): Anesteziyoloji Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitimizde ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak SIRS tanısı almış hastalar dahil edilmiştir (n= 20).

Grup III (Ciddi Sepsis Grubu): Anesteziyoloji Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitimizde ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak ciddi sepsis tanısı almış hastalar dahil edilmiştir (n= 20).

2.2. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Tüm olgulardan sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum GAH miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için, bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 μ l eklenmiştir. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen bu örneklerle 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklenmiştir. Böylece bu örnekler, – 20 °C'de bir yıl kadar stabil kalabilmektedir.

Kan glukoz ve laktat düzeyleri ölçümleri Siemens Rapidlab 348 (IRELAND) cihazı ile yapılmıştır.

Serum CRP düzeyi CardioPhase hsCRP (GERMANY) kiti kullanılarak Dade-Behring BN II (GERMANY) cihazında nefelometrik yöntemle ölçülmüştür.

Sitokin tayinleri için yaklaşık 5 ml kan alınmış ve örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus Sepatech Instruments, GERMANY) edilmiş, ayrıştırılan serumlar, sitokin analizleri yapılana kadar -80°C ısıda derin dondurucuda (New Brunswick Scientific, -80°C Ultra Low Freezer U-57085, USA) bekletilmiştir.

Serum sitokin düzeyleri ölçümü Dynex (USA) tam otomatik Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) cihazında Human IL-10, IL-6, TNF- α ve IL-1 β ELISA kitleri (Invitrogen. California/USA) kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar pg/ml olarak belirlenmiştir.

Ghrelin düzeyleri, elde edilen örneklerden Active Human Ghrelin ELISA kiti (SPI Bio Bertin Pharma, Bretonneux-FRANCE) (Cat.A05119) kullanılarak ve Human Desacylated Ghrelin ELISA kiti (SPI Bio Bertin Pharma, Bretonneux-FRANCE) (Cat.A05106) kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışılmıştır.

2.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows 12.0) programı kullanıldı. Normal dağılım, Shapiro Wilk Testi ile incelendi. Varyansların homojenliği ise Levene yöntemi ile test edildi. Analizlerde Oneway Anova varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis H testi grupların karşılaştırılmasında kullanıldı. İkili karşılaştırmalar, varyansların homojen olmadığı durumlarda Tamhane T2 ve Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplarda elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ortalama $\pm$ SD) olarak gösterildi. Analizler, $p = 0.05$ önem düzeyinde gerçekleştirildi ve $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Yapılan analiz sonucunda gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında, hastaların yaşları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Yaş Göre Gruplar Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
Yaş (yıl)				
Ortalama	48	47	50	0.078*
(min-max)	(23-54)	(19-54)	(19-55)	

*Kruskal Wallis H Test

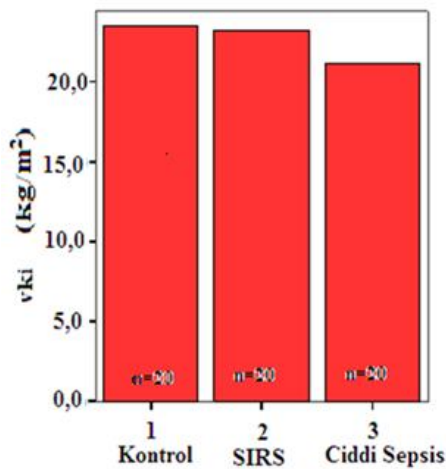
Yapılan analiz sonucunda vücut kitle indeksi faktörü bakımından gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Vücut Kitle İndeksi Değişkenlerine Göre Gruplar Arasındaki Farklılıklar

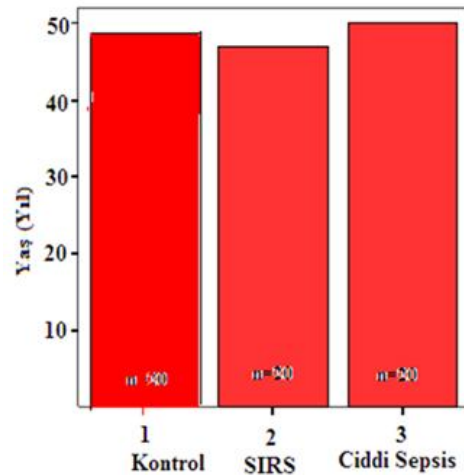
	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
VKI (kg/m^2)				
Ortalama	23.5	23.2	21.15	0.076*
(Min-max)	(18.7-24.7)	(18.7-24.8)	(18.8-24.2)	

*Kruskal Wallis H Test

Yapılan analizle yaş ve vücut kitle indeksi değişkenlerine göre grupların ortalama düzeyleri tespit edilmiştir (Şekil 5, Şekil 6).



Şekil 5. VKİ Değişkeninin Ort. Düzeyler



Şekil 6. Yaş Değişkeninin Ort. Düzeyleri

Yapılan analize göre cinsiyet değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyet Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler		Gruplar							
		Kontrol (n=20)		SIRS (n=20)		Ciddi Sepsis (n=20)			
		n	%	n	%	n	%	Toplam	%
Cinsiyet	Erkek	12	20	7	11.7	10	16.7	29	48.3
	Kadın	8	13.3	13	21.7	10	16.7	31	51.7
	Toplam	20	33.3	20	33.3	20	33.3	60	100

$X^2=2.536^*$ $p = 0.281$ *Pearson Chi Square

Yapılan analiz sonucunda glukoz değişkeni bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 7). Gruplara göre glukoz değerleri birbirlerinden önemli derecede farklılık göstermektedir (Tablo 8). Ciddi sepsis grubundaki glukoz ölçümlerinin SIRS ve kontrol grubundaki glukoz değerlerine göre ciddi oranda daha yüksek olduğu gözlenmektedir (Şekil 7).

Tablo 7. Glukoz Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

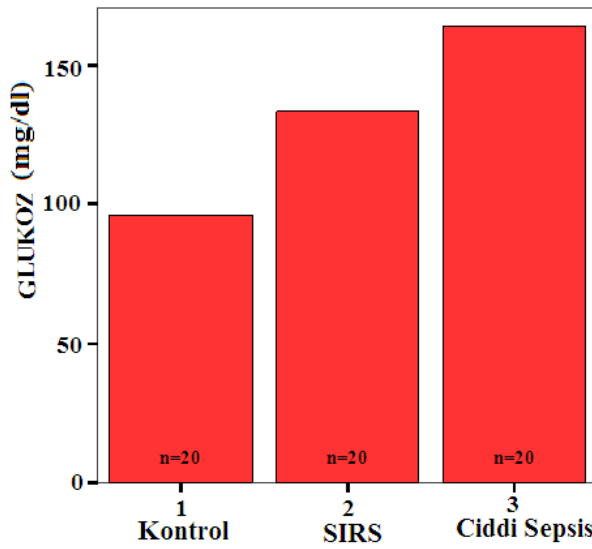
	Gruplar			
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	p
Glukoz (mg/dl)				
Ortalama	96	133	164	<0.001*
(min-max)	(85-104)	(90-196)	(88-430)	

*Kruskal Wallis H Test

Tablo 8. Glukoz Değişkeninin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	22.50	<0.001 ^a *
Kontrol-Ciddi Sepsis	20.50	<0.001 ^b *
SIRS-Ciddi Sepsis	125.00	0.042 ^c *

^a Kontrol ve SIRS Grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, ^b Kontrol ve ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, ^c SIRS ve ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, *Mann Whitney U Test



Şekil 7. Glukoz Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

Yapılan analiz sonucunda CRP düzeyleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 9). Kontrol grubunda CRP değerlerinin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 10). Ciddi sepsis grubundaki CRP düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmektedir (Şekil 8).

Tablo 9. CRP Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

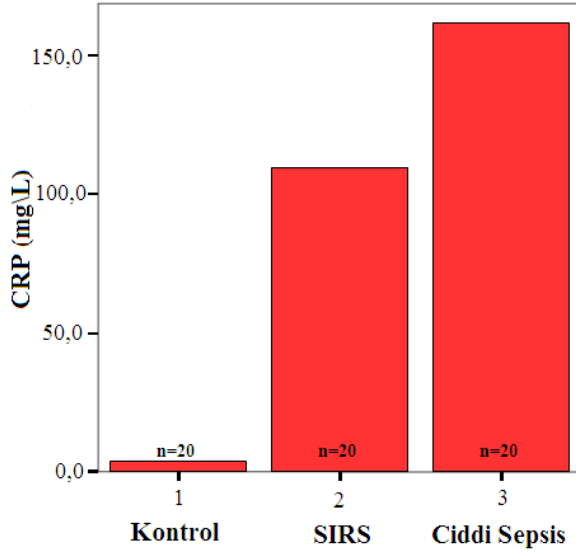
	Gruplar			P
	Kontrol(n=20)	SIRS(n=20)	Ciddi Sepsis(n=20)	
CRP (mg/L)				
Ort.±S.D.	3.828±0.66	109.28±42.54	161.80±24.41	<0.001*

*ANOVA

Tablo 10. CRP Değişkeninin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Ortalama Farklılık	P
Kontrol-SIRS	-105,452	<0.001 ^{a*}
Kontrol-Ciddi Sepsis	-157,972	<0.001 ^{b*}
SIRS-Ciddi Sepsis	-52,52	<0.001 ^{c*}

^a Kontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Kontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c SIRS ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, *ANOVA



Şekil 8. CRP Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

Yapılan analize göre laktat düzeyleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 11). Kontrol grubundaki laktat düzeylerinin düşük değerlere sahip olduğu bunun yanı sıra SIRS ve ciddi sepsis gruplarında bu değerlerin kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 12) (Şekil 9).

Tablo 11. Laktat Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

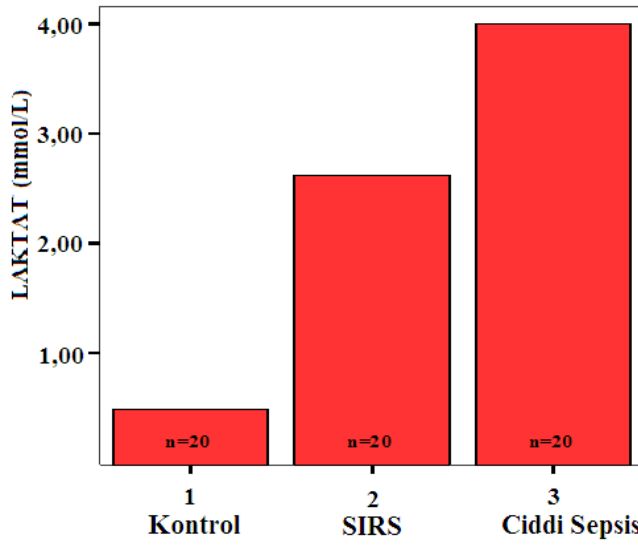
	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
Laktat				
Ortalama±S.D.	0.505±0.66	2.629±0.868	3.995±0.767	<0.001*

*ANOVA

Tablo 12. Laktat Değişkeninin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

Gruplar	Ortalama farklılık	p
Kontrol-SIRS	-2,1245	<0.001 ^a *
Kontrol-Ciddi Sepsis	-3,491	<0.001 ^b *
SIRS-Ciddi Sepsis	-1,3665	<0.001 ^c *

^a Kontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Kontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c SIRS ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, *ANOVA



Şekil 9. Laktat Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

Yapılan analize göre TNF- α düzeyleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 13). Bu analizde kontrol grubundaki TNF- α değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük düzeyde oldukları saptanmıştır (Şekil 10). En yüksek düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 13. TNF- α Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları

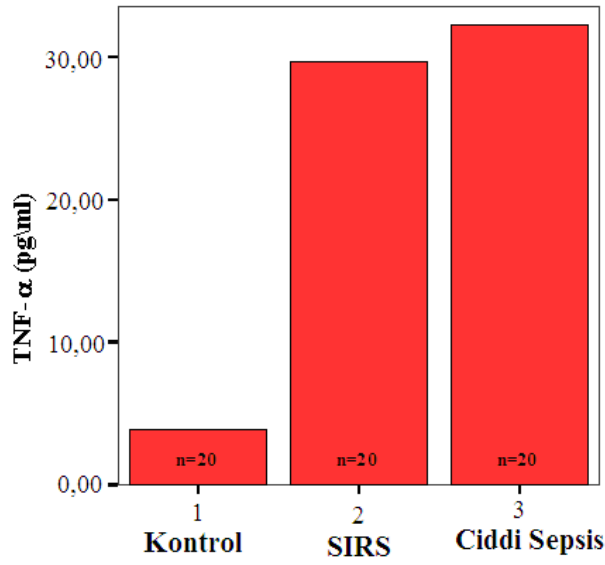
Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	0.00	<0.001^{a *}
Kontrol-Ciddi Sepsis	0.00	<0.001^{b *}
SIRS-Ciddi Sepsis	148.00	0.160[*]

^aKontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bKontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; *Mann Whitney U Test

Tablo 14. TNF- α Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

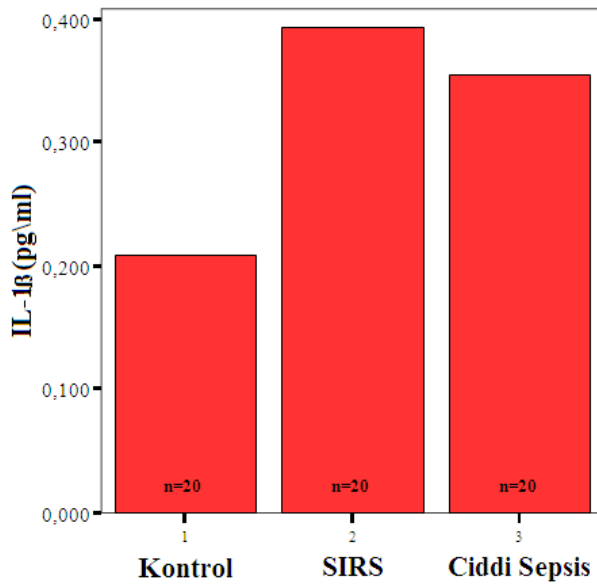
	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
TNF- α (pg/ml)				
Ortalama	3.88	29.66	32.23	<0.001[*]
(Min-Max).	(2.41-5.45)	(22.25-41.87)	(13.10-98.93)	

*Kruskal Wallis H Test



Şekil 10. TNF- α Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

IL-1 β düzeyleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubundaki IL-1 β değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük düzeyde oldukları saptanmıştır (Şekil 11). SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 15). En yüksek düzey SIRS grubunda gözlenmiştir (Tablo 16).



Şekil 11. IL-1 β Düzeylerinin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

Tablo 15. IL-1 β Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	5.00	<0.001^{a*}
Kontrol-Ciddi Sepsis	17.00	<0.001^{b*}
SIRS-Ciddi Sepsis	135.50	0.081[*]

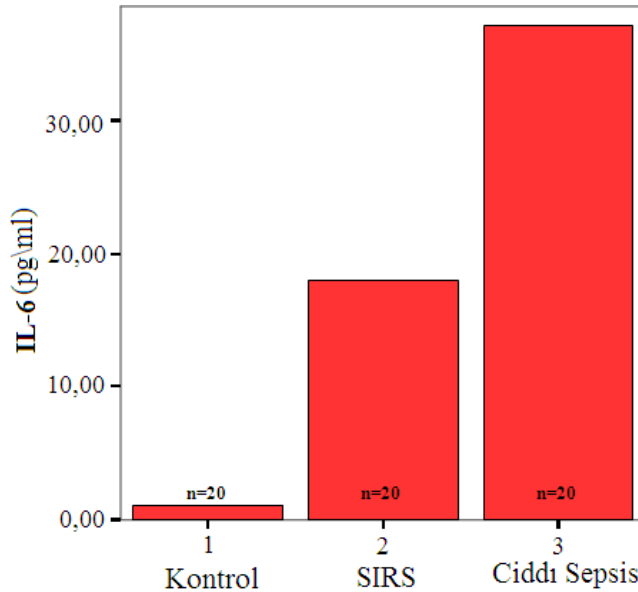
^aKontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bKontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^{*}Mann Whitney U Test

Tablo 16. IL-1 β Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
IL-1 β (pg/ml)				
Ortalama	0.208	0.393	0.355	<0.001[*]
(Min-Max).	(0.132-0.358)	(0.324-0.506)	(0.255-0.631)	

^{*}Kruskal Wallis H Test

IL-6 düzeyleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubundaki IL-6 değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük düzeyde oldukları saptanmıştır (Şekil 12). SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 17). En yüksek düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir (Tablo 18).

**Şekil 12.** IL-6 Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

Tablo 17. IL-6 Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	0.00	<0.001 ^{a *}
Kontrol-Ciddi Sepsis	0.00	<0.001 ^{b *}
SIRS-Ciddi Sepsis	91.00	0.003 ^{c *}

^aKontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bKontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c SIRS ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, * Mann Whitney U

Tablo 18. IL-6 Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

Gruplar				
IL-6	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	p
IL-6 (pg/ml)				
Ortalama	1.014	17.874	37.126	<0.0
(Min-Max).	(0.403-1.890)	(10.520-157.00)	(20.630-162.880)	01 [*]

* Kruskal Wallis H Test

Yapılan analiz sonucunda IL-10 düzeyleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19). Kontrol grubunda IL-10 değerlerinin düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 20). Ciddi sepsis grubundaki IL-10 düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmektedir (Şekil 13).

Tablo 19. IL-10 Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

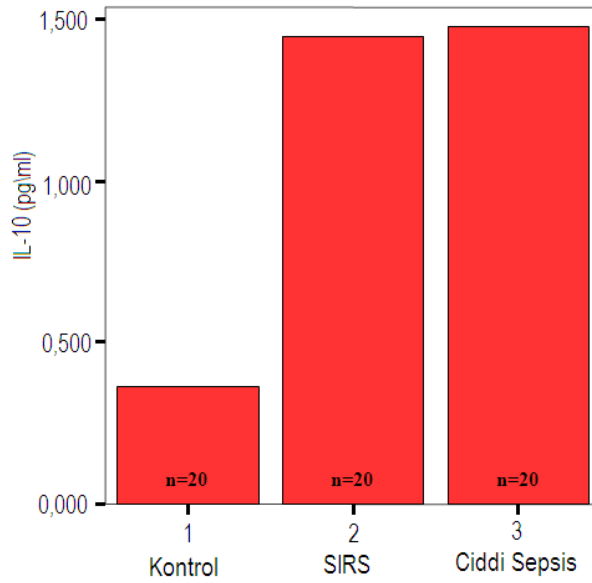
Gruplar				
	Kontrol(n=20)	SIRS(n=20)	Ciddi Sepsis(n=20)	p
IL-10 (pg/ml)				
Ort.±S.D.	0.373±0.111	1.372±0.348	1.652±0.595	<0.001 [*]

* ANOVA

Tablo 20. IL-10 Düzeylerinin Gruplar arası Farklılıkları

Gruplar	Ortalama farklılık	p
Kontrol-SIRS	-0.998	<0.001^{a*}
Kontrol-Ciddi Sepsis	-1.279	<0.001^{b*}
SIRS-Ciddi Sepsis	-0.280	0.218 [*]

^aKontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bKontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; *ANOVA



Şekil 13. IL-10 Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

Gruplar karşılaştırıldığında yapılan analize göre aGAH düzeyleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 21). Bu analizde kontrol grubundaki aGAH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde oldukları saptanmıştır (Tablo 22). En düşük düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir (Şekil 14).

Tablo 21. aGAH düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

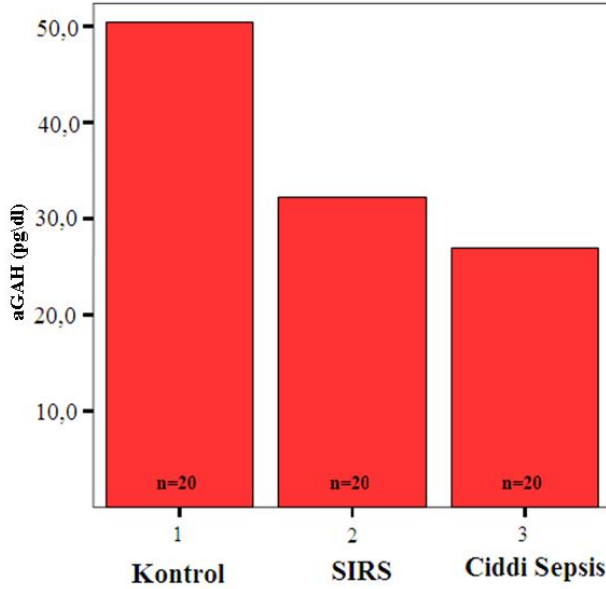
	Gruplar			p
	Kontrol(n=20)	SIRS(n=20)	Ciddi Sepsis(n=20)	
aGAH (pg/dl)				
Ortalama	50.25	32.20	26.90	<0.001[*]
(Min-Max).	(30.7-96.5)	(17.6-77.2)	(20.7-43.8)	

*Kruskal Wallis H Test

Tablo 22. aGAH Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	97.00	0.005^{a *}
Kontrol-Ciddi Sepsis	18.00	<0.001^{b *}
SIRS-Ciddi Sepsis	133.50	0.072 [*]

^aKontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bKontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı, *Mann Whitney U Test

**Şekil 14.** aGAH Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

dGAH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığına yapılan analize göre gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 23). Bu analizde kontrol grubundaki dGAH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde oldukları saptanmıştır (Tablo 24). En düşük düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir (Şekil 15).

Tablo 23. dGAH düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

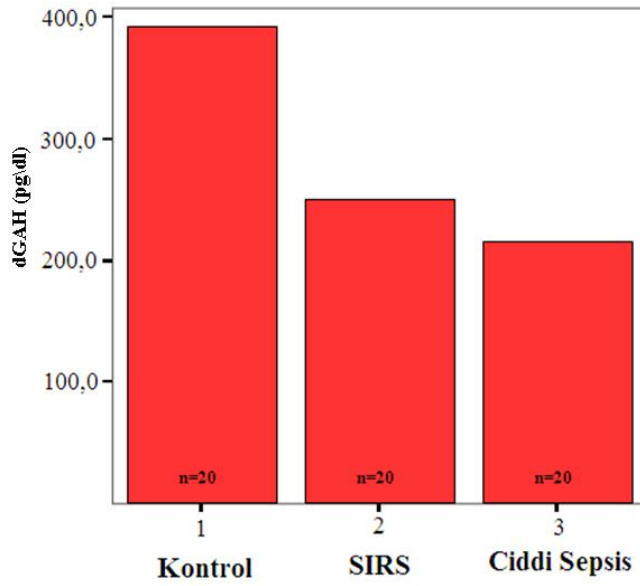
	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
dGAH (pg/dl)				
Ortalama	392.35	250.15	215.25	<0.001[*]
(Min-Max).	(315.6-586.2)	(186.5-408.2)	(140.5-355)	

*Kruskal Wallis H Test

Tablo 24. dGAH Değişkeninin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	41.00	<0.001^{a *}
Kontrol-Ciddi Sepsis	13.00	<0.001^{b *}
SIRS-Ciddi Sepsis	125.00	0.042^{c *}

^a Kontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Kontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c SIRS ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı *Mann Whitney U Test

**Şekil 15.** dGAH Değişkeninin Gruplara Göre Düzeyleri

Yapılan analize göre kontrol grubundaki total GAH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde oldukları saptanmıştır (Tablo 25) (Tablo 26). En düşük düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir (Şekil 16).

Tablo 25. TotalGAH Düzeylerinin Gruplara Göre Farklılıklarının İncelenmesi

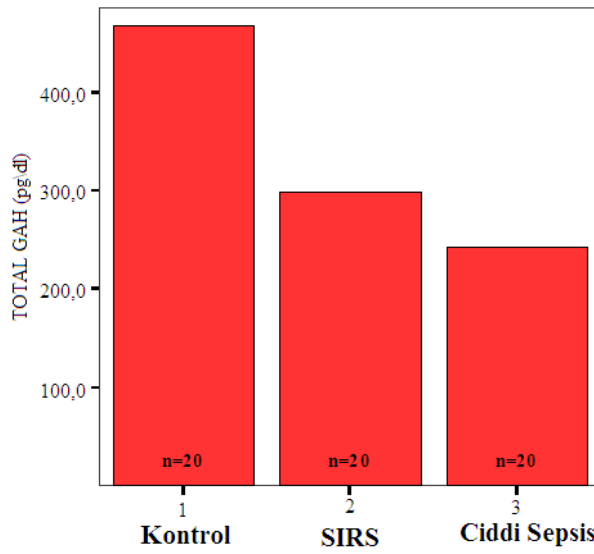
TOTAL GAH (pg/dl)	Gruplar			p
	Kontrol (n=20)	SIRS (n=20)	Ciddi Sepsis (n=20)	
Ortalama (Min-Max).	466.6 (367.7-635.5)	297.7 (219.6-443.7)	242.5 (167.1-383.2)	<0.001[*]

*Kruskal Wallis H Test

Tablo 26. Total GAH Düzeylerinin Gruplar Arası Farklılıkları

Gruplar	Mann Whitney U Value	p
Kontrol-SIRS	40.00	<0.001^{a *}
Kontrol-Ciddi Sepsis	5.00	<0.001^{b *}
SIRS-Ciddi Sepsis	118.00	0.027^{c *}

^aKontrol ile SIRS grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bKontrol ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cSIRS ile ciddi sepsis grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı *Mann Whitney U



Şekil 16. Total GAH Değişkeninin Gruplara Göre Ortalama Düzeyleri

4. TARTIŞMA

Sepsisin semptom ve bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısı, bakteriyel antijenlerin kan ve vücut sıvısında gösterilmesi klinik tanıyı destekleyen, ancak sepsise spesifik olmayan bulgulardır. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında pozitif kan kültürüdür. Ancak kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerden mikroorganizmaların izolasyonu gecikmekte ve çoğu zaman da etken izole edilememektedir (98). Tanı ve tedaviye yanıtın izlemindeki yetersizlik özellikle SIRS ve sepsis gibi erken tanının çok önemli olduğu ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi gereken olgularda, tanı konduktan sonra tedavi modellerinin değiştirilmesini gerektiren kritik hasta gruplarında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sepsisin progresyonunun durdurulması ve başarıyla tedavi edilebilmesi, erken tanı ile zamanında ve uygun verilen antibiyotik tedavisine bağlıdır. Sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, gereksiz tedaviden kaçınmak ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

Bu bilgiler ışığında, günümüzde hasta takibinde kullanılan rutin parametreler SIRS, sepsis, septik şok ve MODS gibi klinik tabloların erken tanısı ve tedavi sürecinde yetersiz kalabilmektedirler. Bu nedenle özellikle erken tanı ve diğer takip parametrelerinin rutin kullanımdaki yeri önemlidir. Eğer bu parametreler kullanılarak sepsisli hastalarda erken tanı konulabilirse, reversibl dönemde bu klinik tablolar anlaşılabilirse yapılabilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile hastaların morbidite veya mortalite oranlarında belirgin iyileşmeler elde edilebilecektir. Biz de SIRS'tan ciddi sepsise ilerleyen dinamik süreçte bu döngüyü erken tanımlayabilecek belirteç bulabilmek ve birçok fonksiyonu yeni keşfedilen ghrelinin insanlarda inflamatuvar süreçle olan ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla için bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda ciddi sepsis grubundaki glukoz ölçümlerinin SIRS ve kontrol grubundaki glukoz değerlerine göre ciddi oranda daha yüksek olduğu, CRP değerlerinin kontrol grubunda oldukça düşük olduğu, ciddi sepsis grubundaki CRP düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmiştir.

SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında ciddi sepsis grubundaki hastalarda laktat düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Sitokinlerden hem TNF- α hem de IL-1 β düzeylerinin SIRS ve ciddi sepsisli hasta grubunda artmış olduğu belirlenmiştir. IL-6 düzeyleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubundaki IL-6 değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük düzeyde oldukları saptanmış, en yüksek düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir. SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ciddi sepsis grubundaki IL-10 düzeylerinin daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Ghrelin düzeylerinin ise ciddi sepsisli hastalarda SIRS'lı hastalara göre, SIRS'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz verilerle yapılan analize göre cinsiyet ve VKİ değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

Stres hiperglisemi geçmişte plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (99). Leuven Intensive Insulin Therapy Trial sonuçlarına göre kan glukozu 110 mg/dl'nin üzerinde olan kritik hastalarda stres hiperglisemisi düşünülmelidir (100).

Çalışmamızın sonuçlarına göre ciddi sepsis grubundaki glukoz ölçümlerinin SIRS ve kontrol grubundaki glukoz değerlerine göre ciddi oranda daha yüksek olduğu gözlenmektedir. SIRS grubundaki ortalama glukoz düzeyi 133 mg/dl, ciddi sepsis grubunda ise 164 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Leuven Intensive Insulin Therapy Trial'de hastaların yalnızca % 12'sinde bazal kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Hastaların % 74.5'inde bazal glukoz düzeyi 110 mg/dl'nin üzerindedir ve % 97.5'inde yoğun bakım ünitesine yatışları süresince kaydedilen değerler arasında en az bir kez kan şekeri 110 mg/dl'in üzerinde tespit edilmiştir (100).

C Reaktif Protein, başlıca karaciğerde sentezlenen, IL-6, IL-1 β ve TNF- α uyarısıyla yapılan, özellikle bakteri eradikasyonunda çok önemli işlev gören bir akut faz proteindir. Uyarı sonrası ortalama 4-6 saat sonra salgılanmaya başlar ve pik değerine 36-50 saatte ulaşır. Travma, cerrahi girişim gibi tek bir uyarı sonrası yükselen CRP, günler sonra normal seviyelerine iner. Sepsis tanısında CRP

kullanımını sorgulayan çalışmalarda sınır değeri olarak 50-100 mg/L üzeri değerler kullanılmış fakat kesin bir sınır değeri tanımlanmamıştır. Sepsis tanısında duyarlılık %68-98.5 arasında, özgüllük %40-78 arasında bulunmuştur (101).

Çalışmamızın sonuçlarına göre kontrol grubunda CRP değerlerinin oldukça düşük olduğu, ciddi sepsis grubundaki CRP düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmektedir.

Suprin ve ark (102) septik şoklu hastalarda, CRP düzeylerinin ciddi sepsis, sepsis ve SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın şiddeti ile CRP düzeyleri ilişkisi bakımından çalışmamızın sonuçları bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Muller ve ark (103) benzer şekilde sepsisin şiddeti ile serum CRP düzeylerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir.

Demirdağ ve ark (104) çalışmalarında CRP düzeylerinin sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Saptanılan değerlerin sepsis tanısı konulduğu anda ölçülen değerler olduğu belirtilmiştir.

Ancak çalışmamızın aksine sepsis sürecinde CRP düzeylerinin hastalığın şiddetini belirleyen bir marker olamayacağını bildiren çalışmalar da vardır.

Claeys ve ark (105), sepsis olgularında başlangıç CRP düzeylerinin kötü gidişin bir habercisi olabileceğini bildirmişlerdir. Diğer yandan, Mokart ve ark (106) ölümle sonuçlanan olgular ile yaşayan olgular arasında ortalama CRP düzeyleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmaması nedeniyle hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç CRP değerlerinin belirleyici olmayabileceğini bildirmişlerdir.

Hiperlaktatemi (>1 mmol/L), azalmış kapiller dolum ile ilişkilidir. Sepsisle ilgili olarak üzerinde durulması gereken en önemli laboratuvar parametrelerinden biri laktat yüksekliğidir. Laktat düzeyi perfüzyon ve oksijenizasyon yeterliliğinin, mikrosirkulatuvar fonksiyon bozukluğunun global bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (107).

Çalışmamızda kontrol grubundaki laktat düzeylerinin düşük değerlere sahip olduğu bunun yanı sıra SIRS ve ciddi sepsis gruplarında bu değerlerin yüksek olduğu gözlenmiştir. SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında ciddi sepsis grubundaki hastalarda laktat düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sepsis hipermetabolik bir sendromdur, genellikle glikolizin artması ve yüksek kan laktat seviyeleriyle birlikte. Sepsiste artmış plazma laktat düzeyi doku hipoksisinin daima kesin bir göstergesi olmadığı, normal arteriyel laktat konsantrasyonları da tüm organlarda uygun doku oksijenasyonunun her zaman gerçek kanıtı olmadığı akılda tutulmalıdır. Doku PaO₂ ölçümlerinin yapıldığı çalışmalarda, doku hipoksisi olmaksızın laktik asidoz varlığı saptanmıştır. Karaciğerden klirensinin azalmasına bağlı olarak da yüksek laktat düzeyi ile karşılaşılabılır. Tek bir laktat değerinden çok laktat konsantrasyonlarının trendi önemlidir. Özellikle laktat trendi septik şokta sonuç için güçlü bir belirleyicidir ve “laktat klirens zamanı” (Lactime), sonuçla yakından ilgilidir. Kan laktat konsantrasyonunun, karışık venöz oksijen saturasyonu değerinden (SvO₂) daha iyi prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (108).

Proinflamatuvar yanıtı başlatan başlıca sitokinler TNF- α ve IL-1 β 'dir. Deneysel olarak bu sitokinlerin vücuda verilmesi sepsis benzeri sendroma yol açar. Yine deneysel olarak anti-TNF- α verilmesi diğer sitokinlerin uyarılmasını ve sepsis gelişimini önler (109).

Erişkinlerde ve çocuklarda yapılan pek çok klinik çalışmada TNF- α ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiye bakılmıştır. TNF- α düzeyiyle mortalitenin doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi pek çok çalışmada da aralarında bir ilişki bulunamamıştır (109).

Tümör Nekroz Faktör- α sepsisin önemli bir mediyatörü olmakla birlikte tanı sırasında dolaşımda bulunan TNF- α düzeyleri, hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmamaktadır (109).

Doksanyedi hastanın dahil edildiği bir çalışmada sepsisli hastaların sadece %37 sinde IL-1 β tespit edilmiş olup bunlarda da yaşayanlarla yaşamayanlar arasında bir fark bulunmamıştır. IL-1 β dolaşımda nadiren tespit edildiğinden gidişle ilgili ilişkinin çok açık olmayışından dolayı dolaşımdaki IL-1 β 'nin sepsiste mortaliteyi tahmin etmek yönünden değeri çok düşüktür (109).

Sepsis ve septik şoklu hastaların kanında IL-1 β az miktarda bulunur. Yapılan çeşitli çalışmalarda hastaların IL-1 β yüzdeleri %21 ile %100 oranlarında dolaşımda tespit edilmiş olup, sadece iki çalışmada mortaliteyle uyumlu olduğu saptanmıştır (109).

Çalışmamızda hem TNF- α hem de IL-1 β düzeylerini SIRS ve ciddi sepsisli hasta grubunda artmış olarak belirledik. Çalışmamızda SIRS ve ciddi sepsis grupları arasında anlamlı farklılığın ortaya çıkmaması nedeniyle bu sitokinlerin hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermediği kanısına varılmıştır.

Farklı birçok çalışmada hastalardaki IL-6 düzeyleri %50-%100 oranında artmış olarak tespit edilmiş olup, hastalığın şiddeti ile de ilişkilendirilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda IL-6'nın nötralizasyonu mortaliteyi bazen artırmış bazen de azaltmıştır. Hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar etkileri olduğundan IL-6 sepsiste bir alarm hormonudur. IL-6 hem otokrin hem parakrin hem de endokrin etkilere sahiptir. T lenfositleri aktive eder. ACTH salınımını uyarır, koagülasyonu artırır, hematopoezi uyarır ve akut faz cevabını uyarır. IL-6'nın esas görevi akut faz yanıtını artırmak gibi gözükse de aynı zamanda IL-1 reseptör antagonistinin salınımını artırarak çözünür. TNF- α reseptörünün salınımını uyarır. Bireyler arasında farklar olabilmesi ile birlikte yüksek IL-6 konsantrasyonu çoğunlukla hastalıkta kötü gidişle ilişkilidir (109).

Çalışmamızda IL-6 düzeyleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubundaki IL-6 değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük düzeyde oldukları saptanmıştır. SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En yüksek düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, Panacek ve arkadaşlarının (109) çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde IL-6 düzeylerinin hastalıktaki kötü gidişle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

İnterlökin-10 Th2 grubu bir sitokindir. İnsan çalışmalarında IL-10 seviyesindeki artışın sepsisin ağırlığı ve olası şok gelişimi açısından bir indikatör olduğu düşünülmektedir. IL-10'un proinflamatuvar yanıtı yeterince kontrol edememesi sepsiste prognozu kötüleştirir. IL-10 bu proinflamatuvar yanıtı kontrol altında tutabilirse çoklu organ yetmezliğinin sebep olduğu morbidite ve mortalite oranı azalır. IL-10'un bakteriyel sepsisteki tedavi edici olası yararı hakkında ise bilgiler çelişkilidir. Farelerde yapılan çalışmalarda IL-10 ile yapılan tedavinin sağ kalımı artırdığı gözlenmiştir. Ancak başka çalışmalardaki sonuçlar bu bulguları desteklememiştir (110).

Çalışmamızın bulgularına göre yapılan analiz sonucunda kontrol grubunda IL-10 değerlerinin diğer gruplara göre düşük olduğu gözlenmiştir. SIRS ve ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ciddi sepsis grubundaki IL-10 düzeylerinin daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Stanilova ve arkadaşlarının (111) yoğun bakımda yatmakta olan sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmalarında, periferik kan mononükleer hücreler ile oluşturulan hücre kültürüne LPS uygulanmıştır. Kültür süpernatantında IL-10 düzeylerinin yaşamayanlarda arttığı tespit edilmiştir. Sepsisin başlangıcında IL-10 düzeyinin azalması ile birlikte mononükleer hücre yaşamının ve IL-12 düzeyinin artmasının prognostik faktör olabileceği sonucuna varılmıştır.

Oberholzer ve ark (112) tarafından ciddi sepsisli hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada alınan kan örneklerinde pro ve antiinflamatuvar etkili sitokin konsantrasyonları ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. TNF- α ile IL-10'un plazma düzeyleri ile APACHE ve MOD fizyolojik skorlarının ileri derecede korelasyon gösterdiği ve plazma IL-6 konsantrasyonunun yaşamı gösteren prediktif değer olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kabir ve ark (113) sepsis tanısı alan 10 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında ilk 3 gün 12 saat arayla, 3-10. günlerde ise 24 saat arayla alınan kan ve idrar örneklerinde TNF- α , IL-10 ve IL-18 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak diğer sitokinlerin düzeyinde değişiklik saptanmazken IL-18 düzeyinin septik hastalarda arttığı ve sepsis kriterlerine aday kriter olabileceği belirtilmiştir. Farklı sonuç elde edilmesinin nedeni farklı denekler üzerinde çalışılması ve parametrelere bakılma zamanlamasının farklı olmasından kaynaklanabilir.

Ghrelin ve hedef reseptörleri (GHS-Rs) nötrofillerde, lenfositlerde, makrofajlarda yerleşmişlerdir ve immun hücre yanıtını modüle ederler. Patolojik inflamatuvar olaylarda immun hücre yanıtında önemli bir role sahip olabilirler (87-89).

İnsan çalışmalarında leptinin IL-6 ve TNF- α 'yı arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna

bağlı olarak immün sistemde ghrelinin antiinflamatuvar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (87).

Ghrelinin immün cevaptaki fonksiyonel yeri tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda IL-1B, IL-6 ve TNF- α gibi anorektik proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca GHS-R salınımını artırarak T lenfositlerinde leptin tarafından uyarılan sitokin salınımını da inhibisyona uğrattığı bildirilmektedir (114).

Ekzojen Ghrelinin, LPS ile stimüle edilmiş makrofajlarda, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımını doza bağımlı olarak azalttığı, IL-10'un ise yapımını artırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin özellikle IL-1 β üzerinde inhibisyonu belirgindir. LPS ile indüklenmiş endotoksemide ghrelin verilerek TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin baskılandığı in vivo olarak gösterilmiştir (94). Ghrelinin fekal peritonit ve endotoksik şok oluşturulmuş ratlarda yaşam şansını artırdığı, bunu da TNF- α yapımını azaltarak sağladığı gösterilmiştir (95,96).

Çocukluk çağı ve adolesanda VKİ ile ghrelin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuş olup ghrelin seviyeleri VKİ düşük olanlarda en yüksek bulunmuştur (115). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda VKİ bakımından benzer olguları seçtik.

Çalışmamızın sonucunda yaptığımız analizde kontrol grubundaki aGAH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde oldukları saptanmıştır. En düşük düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir.

Nematy ve ark (116) 60 yoğun bakım hastasından yatış günlerinde aç karnına alınan kan örnekleri ile sağlıklı bireylerin örnekleri karşılaştırıldığında yoğun bakım hastalarında ghrelin seviyelerinin belirgin olarak düşük bulduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları çalışmamızın sonuçları ile benzeşmektedir.

Yine aynı çalışmada yoğun bakım hastaları arasında kadın ve erkek hastalar arasında, değişik beslenme şekilleri (oral, nazogastrik ve parenteral nutrisyon) kullanan hastalar arasında ghrelin konsantrasyonları bakımından belirgin bir farklılık bulamadıklarını ifade etmişlerdir (116).

Çalışmamızın sonuçlarına göre kontrol grubundaki dGAH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde oldukları saptanmıştır. En düşük düzey ciddi sepsis grubunda gözlenmiştir. SIRS ile ciddi sepsis grupları karşılaştırıldığında ciddi

sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük düzeyler tespit edilmiştir. Total GAH düzeylerine bakıldığında benzer şekilde kontrol grubundaki total GAH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde olduğu, en düşük düzeyin ciddi sepsis grubunda gözlendiği tespit edilmiştir.

Wu ve ark (97) çekal ligasyonu takiben oluşturulan sepsis modelinde ghrelin seviyelerinin anlamlı olarak düştüğünü ortaya koymuşlardır. Ekzojen ghrelin uygulanmasının ise akciğer hasarını azalttığı, pulmoner kan akımını arttırdığı, proinflatuvar sitokinleri azalttığı, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği ve sepsiste prognozu olumlu etkilediğini belirtmişlerdir. Sepsiste ghrelin seviyelerinin anlamlı olarak düşüşü çalışmamızın sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Dixit ve ark (87) LPS uygulanan farelerde özellikle karaciğer, dalak, akciğer ve mezenterik lenf nodlarında ghrelinin dolaşımdaki IL-1 α ve β , IL-6 ve TNF- α sitokinlerinde belirgin olarak inhibisyon yaptığını ortaya koymuşlardır. Burada sunulan bilgiler ışığında LPS uygulandığında farelerde ghrelinin inhibe olduğu ve inflamatuvar durumu kötüleştirip katabolik bir duruma neden olduğu bulunmuş, ghrelin tedavisi verilen farelerde inflamatuvar anoreksinin azaldığı ortaya konulmuştur. Bu bilgilerle, SIRS tedavisinde ghrelinin potent bir tedavi değeri olabileceği öne sürülmüştür.

Waseem ve ark (117) ghrelinin TNF- α tarafından indüklenen antiproliferatif ve pro-apoptotik etkileri durdurduğunu ve bunun da düşük caspas -3 aktivitesiyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ghrelinin, TNF- α nın antiproliferatif, antimigratuvar ve pro-apoptotik etkilerini modüle ederek inflamatuvar bağırsak hastalığında mukozal iyileşmeyi arttırabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir.

Waseem ve ark (117) ghrelinin proinflatuvar ve antiinflamatuvar sitokin oluşumundaki rolünü değerlendirmek amacıyla, ekzojen ghrelin uygulamasının lipopolisakkarit ile aktive olan mürin makrofajlarının sitokin salınımını düzenleme etkilerini analiz etmişlerdir. Bu çalışmada, ghrelinin proinflatuvar sitokinler olan IL1- β ve TNF- α üretimini doza ve zamana bağımlı olarak inhibe ettiğini, ekzojen ghrelin ön tedavisinin, LPS ile indüklenen NF κ B aktivasyonunda bir düşüşle sonuçlandığını ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada ghrelinin bir antiinflamatuvar sitokin olan IL -10 salınımını doz ve zaman bağımlı olarak arttırdığı bulunmuştur.

Li ve ark (96) canlıda ghrelinin antiinflamatuvar etkilerinin olup olmadığını tanımlamak için yaptıkları çalışmada ratlara endotoksini (LPS 10 mg/kg) ghrelinli veya ghrelinsiz olarak enjekte etmişler, 4 saatin sonunda TNF- α ve IL-8 proinflamatuvar sitokinlerinin plazma seviyelerini belirlemişlerdir. LPS uygulanmasının sitokin üretiminde dramatik bir artış yaptığını, ghrelinin eş zamanlı uygulanmasının belirgin olarak bu sitokinlerin her birinin plazma seviyelerini azalttığını bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızla benzerlik gösteren bu çalışmaların aksine, sepsiste ghrelin düzeylerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Vila ve ark (118) insanda bakteriyel endotoksemi sırasında plazma ghrelin seviyelerini araştırmayı amaçladıkları, bir ilk olduğunu belirttikleri çalışmada 10 sağlıklı erkek hastaya bir gecelik açlığı takiben 2 ng/kg *E.coli* endotoksini vermişler, ghrelin, GH, ACTH, kortizol, glukoz, serbest yağ asidi, TNF- α , IL-6 ve IL-1 reseptör antagonisti düzeyini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak ghrelinin insanda endotoksik şokta fizyolojik cevap olarak ilk ve hızlı artan hormonlardan birisi olduğunu vurgulamışlardır.

Maruna ve ark (119) geniş abdominal cerrahi sonrası sepsis geliştiği kanıtlanan 25 hasta ile prospektif bir çalışma yapmışlardır. Postoperatif intraabdominal sepsis sırasında ghrelin ve leptinin yükseldiğini, bu yükselmenin inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α) ve akut faz proteinleri (CRP) ile korele olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgilerden hareketle ghrelin ve leptinin TNF- α ve IL-6'nın üretimlerini düzenlemede etkili olduklarını deneysel olarak gösterdiklerini ifade etmişlerdir.

Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar, ghrelin düzeylerinin SIRS'tan septik şoka uzanan inflamatuvar süreçte önce yükselip proinflamatuvar sitokinleri baskılamaya çalıştığını, daha sonra bu seviyelerin düşüşü ile sitokin yanıtı karşılamakta yetersiz kalarak sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tablolarının yerleşmesinde rolü olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmalar arasındaki sonuçların uyumsuzluğunun bir başka nedeni de örneklerin alınma zamanlarındaki farklılık olabilir.

Çalışmamızda, SIRS ve ciddi sepsisli hastalarda sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin arttığı, bunlardan IL-6'nın diğer sitokinlerden farklı

olarak ciddi sepsisli hastalarda SIRS'lı hastalara göre belirgin düzeyde yüksek bulunduğu, IL-6 düzeylerinin hastalıktaki kötüye gidişle ilişkili olabileceği kanısına varıldı. Total ghrelin düzeylerinin ise ciddi sepsisli hastalarda SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. IL-6 ve ghrelin düzeylerinin sepsis ve ilişkili klinik tablolarda inflamatuvar sürecin basamaklarını öngörmede kullanılabileceği, ancak bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Çağatay A. Sepsis Gelişimini Kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi ANKEM Dergisi. 2006; 20 (Ek 2): 43-46.
2. Heyland DK, Hopman V, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long term health related quality of life in survivors of sepsis. Crit Care Med 2000; 289: 3599-3605.
3. Raghavan M, Marik PE. Management of sepsis during the early ‘golden hours’. J Emergency Medicine 2006; 31: 185-199.
4. Claudia R. Amara, R. Silverstein, D. C. Morrison. Mechanisms involved in the pathogenesis of sepsis are not necessarily reflected by in vitro cell activation studies. Infection and Immunity. 1998, 66; 11. 5372–5378.
5. Jacob EW, Maria KD, McDonald M, Simon J, Aasen A, Thiemermann C. Peptidoglycan and lipoteichoic acid in gram-positive bacterial sepsis: receptors, signal transduction biological effects, and synergism. Shock 2003; 20, 5: 402–414
6. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock current pathogenetic concepts from a clinical perspective. Med Sci Monit 2005; 11: 76-85.
7. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 256-63.
8. Holub M, Kluckova Z, Beneda B. Changes in lymphocytes subpopulations and CD3/DR expression in sepsis. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 657-660.
9. Adrie CH, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. Intensiv Med 1999; 36: 419-428.
10. Daniel G. Remick M. Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol 2007; 170: 1435–1444

11. Avrat E, Macacrio M, Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
12. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004; 25: 27-68.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
14. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9.
15. Arthur E. Baue. MOF, MODS, and SIRS: What is in a name or an acronym? *SHOCK* 2006; 26: 5. 438-449.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
17. Marino PL. Infection, inflammation and multiorgan failure. *The ICU Book* 1998, second edi, Williams and Wilkins, Baltimore USA.502-515.
18. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148-152.
19. Angus D, Burgner D, Wunderink R, Mira J, Gerlach H, Wiedermann J. The PIRO concept: P is for predisposition. *Critical Care* 2003, 7: 248-251.
20. Mizuta M, Linkin D, Nachamkin I, Fishman N, Mark G. Identification of optimal combinations for empirical dual antimicrobial therapy of pseudomonas aeruginosa infection: potential role of a combination antibiogram. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 413-415.

21. Aygün G. Sepsis ve septik şok. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumda edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi 2002; 31: 131-140.
22. Zarakolu P, Akova M. Sepsiste antimikrobiyal tedavi. Yoğun Bakım Dergisi 2005; 5: 103-108.
23. Doğanay M. Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul: 1996; 473-485.
24. Jones M, Karlowsky JA, Draghi D, Thornsberry C, Sahm D, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy International Journal of Antimicrobial Agents 2003. 22, 406-419.
25. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Eng J Med 1999; 340: 207-214.
26. Doğanay M. Sepsis: Yeni tanımlar ve patogenez. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1996; 1: 3-4.
27. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112; 235-243.
28. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infection. Clin Infect Dis 1992; 14: 2-11.
29. Van Gorp ECM, Suharti C, ten Cate H, Dolmans V, Meer V, Brandjes M. Infectious diseases and coagulation disorders. J Infect Dis 1999; 180: 176-186.
30. Fourrier F, Chopin C. Goudemand J, Hendrycx S, Caron c, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Chest 1992; 101: 816-822.

31. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker M, Natanson C, Schuette W. A Circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J Clin Invest* 1985; 76: 1539-1553.
32. David L. Dunn Role of endotoxin and host cytokines in septic shock. *Chest* 1991; 100; 164-168.
33. Bourboulis E, Routsis C, Plachouras D, Markaki V, Raftogiannis M, Zerkavis D, et al. Early apoptosis of blood monocytes in the septic host: is it a mechanism of protection in the event of septic shock. *Critical Care* 2006; 10: 3.
34. Dockrell DH. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases. *J Infect* 2001; 42: 227-234.
35. Hotchkiss R, Tinsley KW, Hui J, Chang K, Swanson P, Drewry A, Buchman T, Karl I. p53-Dependent and -Independent pathways of apoptotic cell death in sepsis. *J Immunology*, 2000, 164: 3675–3680.
36. Steven M. Opal and Vera A. DePalo. Anti-Inflammatory Cytokines. *Chest* 2000; 117; 1162-1172.
37. O'Dwyer JM, Mankan AK, Stordeur P. The occurrence of severe sepsis and septic shock are related to distinct patterns of cytokine gene expression. *Shock* 2006; 26: 544-550.
38. Van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphism in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl 1): 98-102.
39. Bojorquez L, Gustavo D, Gustavo T. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 465-479.
40. Richard J. Levy, Clifford S. Deutschman. Cytochrome c oxidase dysfunction in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35, (Suppl 1):9.
41. Trager K, Leverve X, Radermacher P. Metabolism in sepsis and metabolic effects of drug therapy. *Advances in Sepsis* 2003; 2: 118-126.

42. Pova P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-243.
43. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
44. Reyes CS, Munoz FG, Reyes D, Gonzales G. Role of cytokines (interleukin-1 β , 6, 8, tumor necrosis factor- α , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 221-227.
45. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell coun in critically ill patients with nosocomial Gram positive vs. gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7: 106.
46. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyi ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 83-89.
47. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major truma. *Shock* 2003; 20: 420- 426.
48. Becker K, Snider M, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008 ; 36: 3.
49. Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin-a new marker of severe infection and sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 145.
50. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117.
51. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 61-73.

52. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002; 30: 58-63.
53. Yoshihisa T, Oda S, Nakamura M, Watanabe K, Kuwaki T, Moriguchi T, Hirasawa H. Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock* 2007; 28, 5, 549-553.
54. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464-1469.
55. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.*2005; 85: 495-522.
56. Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *J Med Sci.* 2006; 26: 272-283.
57. Aydın S, Özkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006; 27: 878-882.
58. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman B. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; 14: 101-104.
59. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-659.
60. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *J Poult Sci* 2007; 44: 18.
61. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders* 2002; 3: 325-338.
62. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a

distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.

63. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69.
64. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234-242.
65. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27-35.
66. Gauna C, Meyler FM, Janssen J, Delhanty P, Abribat T, Van Koetsveld P, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5035-5042.
67. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 173-184.
68. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159: 1029-1037.
69. Bedendi I, Alloatti G, Marcantoni A, Malan D, Catapano F, Ghe C, et al. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin. *Eur J Pharmacol* 2003; 22: 476: 87-95.

70. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 361-367.
71. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-952.
72. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2001; 25: 56-62.
73. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407-415.
74. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1738-1745.
75. Kordon M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
76. Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1300-1308.
77. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5625-5629.

78. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-2038.
79. Pettersson I, Muccioli G, Granata R, Deghenghi R, Ghigo E, Ohlsson C, Isgaard J. Natural (ghrelin) and synthetic (hexarelin) GH secretagogues stimulate H9c2 cardiomyocyte cell proliferation. *J Endocrinol* 2002; 175: 201-209.
80. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely A. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.
81. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083–5086.
82. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
83. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32.
84. Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1300-1308.
85. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.

86. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 552-555.
87. Dixit VD, Schaffer H, Pyle R, Collins RT, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
88. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720.
89. Ma W, Lim W, Gee K, Aucoin S, Nandan D, Kozlowski M, et al. The p38 mitogen-activated kinase pathway regulates the human interleukin-10 promoter via the activation of Sp1 transcription factor in lipopolysaccharide-stimulated human macrophages. *J Biol Chem* 2001; 276: 13664-13674.
90. Sun Y, Ahmed S, Smith, RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7973–7981.
91. Kotamraju S, Tampo Y, Keszler A, Chitambar CH, Joseph J, Haas AL, et al. Nitric oxide inhibits H₂O₂- induced transferrin receptor-dependent apoptosis in endothelial cells: role of ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10653–10658.
92. Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, et al. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology*. 2003; 144: 353–359.
93. Xiaojing Liu, Feng Ming, Luo MD. Ghrelin attenuates lps-induced acute lung injury via a mechanism that involves the no pathway *Chest*. 2006; 130: 4 (Supplement): 209.
94. Makarov SS, Johnston WN, Olsen JC, Watson JM, Mondal K, Rinehart C, Haskill JS: NF- κ B as a target for anti-inflammatory gene therapy: suppression of inflammatory responses in monocytic and stromal cells by stable gene transfer of I κ B α cDNA. *Gene Therapy* 1997; 4: 846-852.

95. Chang L, Zhao J, Yang J, Zhang Z, Du J, Tang C. Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 473: 171-176.
96. Li WG, Gavrilu D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Lynn L, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 2221-2226.
97. Wu R, Dong W, Zhou M. Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176: 805-813.
98. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a Critical Care Unit Shock, 2009; 31, 6: 586-591.
99. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Harry P. Charalambos B. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *Journal of Infection* 2007; 55, 340-346.
100. Berghe V, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients, *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
101. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2005 351: 17-29.
102. Suprin E, Camus C, Gacovin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1232-1238.
103. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-983.

104. Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkanlı A. Sepsis olgularında Prokalsitonin, TNF- α ve C-Reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2003; 16: 21-24.
105. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-762.
106. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun J, Delperio J, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767-773.
107. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-321.
108. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-1644.
109. Panacek E, Kaul M. IL6 as a marker of excessive TNF- α activity in sepsis. *Sepsis* 1999; 3: 65-73.
110. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
111. Stanilova SA, Karakolev ZT, Dimov GS, Dobрева ZG, Miteva LD, Slavov ES, et al. High interleukin 12 and low interleukin 10 production after in vitro stimulation detected in sepsis survivors. *Intensive Care Med* 2005; 31: 401-407.
112. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL. Plasma cytokine measurement augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005; 23: 488-493.

113. Kabir K, Keller H, Grass G, Minor T, Stueber F, Schroeder S, et al. Cytokines and chemokines in serum and urine as early predictors to identify septic patients on intensive care unit. *Int J Mol Med*. 2003; 12: 565-570.
114. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 391–395.
115. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 282-286.
116. Nematy M, Jacqui E, Wandrag L, Brynes A, Brett S, Patterson M, et al. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study. *Critical Care* 2006; 10: 1
117. Waseem M, Ito H, Stanley W, Robinson M. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and antiinflammatory cytokines in LPS stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery* 2007; 27.10.
118. Vila G, Maier C, Riedl M, Nowotny P, Ludvik B, Luger A, Clodi M. Bacterial endotoxin induces biphasic changes in plasma ghrelin in healthy humans. *J Clin endocrinol metab* 2007; 92: 3930-3934.
119. Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Rosicka M. Ghrelin and leptin elevation in postoperative intraabdominal sepsis. *Eur Surg Res* 2005; 37: 354-359.

6. ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Adıyaman'ın Gölbaşı ilçesinde doğdum. İlkokulu Gölbaşı Gazi İlkokulunda, ortaokulu Gaziantep 100. Yıl Ortaokulu ve liseyi Gaziantep Lisesinde tamamladıktan sonra 1992 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım, 1998 yılı sonunda mezun oldum. Altı yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ihtisasına 2005 yılında başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.