



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

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARDA PARENTERAL GLUTAMİN
DESTEĞİNİN ENDOCAN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Başak KILIÇ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR**

Gaziantep-2017

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

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARDA PARENTERAL GLUTAMİN
DESTEĞİNİN ENDOCAN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Başak KILIÇ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR**

Gaziantep-2017

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis nedeni ile takipli hastalarda glutamin destekli parenteral beslenmenin endocan düzeyleri üzerine etkisi

Dr. BAŞAK KILIÇ

ARALIK 2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Başkanı

Bu tez tarafından okunmuş ve her yönlü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

ASİLLER:

1- Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI

2- Yrd. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR (Tez Yöneticisi)

3- Yrd. Doç. Dr. Muhittin TAŞDOĞAN

1. ÖNSÖZ

Gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, tezimin her aşamasında bilgisini, güvenini, desteğini ve sabrını esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, hekimlik sanatının, anesteziyolojinin ve yoğun bakım tıbbının temel ilkelerini öğrendiğim hocam; Sayın Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI hocama,

İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran değerli hocalarım, Prof. Dr. Sıtkı GÖKSU, Prof. Dr. Mehmet CESUR, Prof. Dr. Lütfiye PİRBUĞAK, Prof. Dr. Ayşe ARSLAN ve Yrd. Doç. Dr. Elzem ŞEN'e,

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK'e, tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Seval KUL'a ve Uzm. Tanyeli Kazaz'a,

İhtisas günlerimin bana kazandırdığı sevgili arkadaşlarım; Dr. Pınar GÜNOK TÜMTÜRK, Dr. Emine GÜLER, Dr. Seyhan Gül TÜRKMEN ve Dr. Merve Esra KARA başta olmak üzere tüm asistan ve anestezi teknisyeni arkadaşlarıma,

Algoloji polikliniği çalışanları Tülay Cerrah ve Yusuf Güneş başta olmak üzere birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına ve tez çalışmam için geçirdiğim veri toplama sürecinde benimle birlikte yorulan Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi anestezi teknisyeni Emre İnce'ye,

Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Müyesser ve canım babam Yıldırım ve biricik kardeşim Şafak KARAPIÇAK'a,

Sevgisi, özeni ve sonsuz desteği için biricik eşim Ali KILIÇ'a ve hayatın bana en güzel hediyesi olan biricik evladım Batuhan Ufuk'a,

Projenin gerçekleştirilmesinde destekleri olan Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Komisyonuna,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Başak KILIÇ

II. İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ	I
II.	İÇİNDEKİLER	II
III.	ÖZET	IV
IV.	ABSTRACT	V
V.	KISALTMALAR	VI
VI.	TABLO LİSTESİ	VII
VII.	ŞEKİL LİSTESİ	IX
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	4
2. 1.	Sepsis Tarihçesi	4
2. 2.	Sepsis Tanımı	4
2. 3.	Sepsis Epidemiyolojisi	5
2. 4.	Sepsis Patofizyolojisi	7
2. 4. 1.	İnflamasyon	7
2. 4. 2.	Koagulasyon	9
2. 4. 3.	Endotelyal Disfonksiyon	9
2. 4. 4.	Organ Disfonksiyonu	11
2. 5.	Sepsis Tanısı	12
2. 5. 1.	Skorlama Sistemleri	13
2. 5. 2.	Biyolojik Belirteçler	17
2. 5. 2. 1.	CRP	17
2. 5. 2. 2.	ESR	18
2. 5. 2. 3.	Laktat	18
2. 5. 2. 4.	Endocan	20
2. 6.	Sepsis Tedavisi	23
2. 6. 1.	IV Sıvı Tedavisi	25
2. 6. 2.	Vazopressör Desteği	26
2. 6. 3.	Antibiyotik Tedavisi	27
2. 6. 4.	Kaynak Kontrolü	28
2. 6. 5.	Beslenme	28

2. 6. 6. Kan Transfüzyonu	29
2. 6. 7. Steroid Tedavisi	30
2. 6. 8. Ventilasyon Tedavisi	30
2. 6. 9. Diğer Tedaviler	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	58



III. ÖZET

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA PARENTERAL GLUTAMİN DESTEĞİNİN ENDOCAN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Başak KILIÇ

Uzmanlık Tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı

Tez yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR

Aralık 2017, 94 Sayfa

Çalışmamızda, parenteral nütrisyon (PN) alan sepsisli hastalarda parenteral Glutamin (Gln) destekli beslenmenin Endocan düzeyleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde, Sepsis-3 konsensus kriterlerine göre sepsis tanısı ile takip edilen veya takipleri sırasında sepsis tanısı gelişen ve parenteral beslenme solüsyonu başlanmış, 18-70 yaş arası toplam 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar randomize olarak standart PN solüsyonu (Grup K, n=30) ve standart PN yanında parenteral dipeptid Gln-Ala (Grup G, n=30) verilmesine göre iki gruba ayrıldı. Gln-Ala dipeptid dozajı 0,35 mg/kg olarak hesap edildi.

Hastaların yoğun bakıma kabulünde APACHE II skorları ve takiplerde 0. ,3. ve 7. günlerde SOFA skorları kaydedildi. Demografik verileri ve 0. ,3. ve 7.günlerde Endocan, WBC, ESR, CRP değerleri kaydedildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar için 28 günlük takipler öngörüldü, eksitus olan ya da taburcu olan hastalar ve YBÜ takipleri sırasında septik şok gelişen hastalar kaydedildi. Çalışmamızda, standart PN alan ve standart PN yanında parenteral dipeptid Gln-Ala alan hastaların Endocan değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında mortalite ve septik şok gelişim oranları açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz veriler PN alan septik hastalarda parenteral Gln takviyesinin Endocan düzeylerine ve mortalite ile septik şok gelişim oranlarına katkısı olmadığı yönündedir.

Anahtar kelimeler: Endocan, Glutamin, Parenteral Nutrisyon, Sepsis-3

IV. ABSTRACT

EFFECTS OF PARENTERAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION ON ENDOCAN LEVELS IN PATIENTS WITH SEPSIS FOLLOW UP IN INTENSIVE CARE UNIT

Dr. Başak KILIC

Residency Thesis, Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor: Assistant Professor Dr. Berna KAYA UĞUR

December 2017, 94 pages

The purpose of this study was investigating the effect of parenteral Glutamine (Gln) supplementation on Endocan levels in patients with sepsis receiving parenteral nutrition (PN). In Gaziantep University Şahinbey Education Research and Practice Hospital Department of Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Clinic, a parenteral nutritional solution was initiated followed by sepsis diagnosis according to Sepsis-3 consensus criteria or developing sepsis diagnosis during follow-up and a total of 60 patients between 18-70 years old were included in the study. Patients randomly were divided into two groups according to standart parenteral nutrition (PN) and standart PN additionally the parenteral dipeptide Gln-Ala. The Gln-Ala dipeptide dosage was calculated to be 0.35 mg / kg.

Demographic data, follow up 0 , 3 and 7th days values of Endocan, CRP, ESR, lactate and WBC of were recorded. APACHE II scores on patients recorded admission to intensive care unit and SOFA scores on days 0, 3 and 7th of follow-up. For patients included in the study 28-day follow-up predicted, patients who were discharged or exitus and patients with septic shock recorded. In our study, there was no statistically significant difference between the Endocan values of patients receiving parenteral dipeptide Gln-Ala additionally the standard PN or standard PN ($p>0,05$). There was no significant difference in mortality and septic shock development rates between the two groups.

As a result; no significant trend was identified for an effect of parenteral Gln supplementation in septic patients with PN on Endocan levels and mortality and septic shock development rates.

Key words: Endocan, Glutamine, Parenteral Nutrition, Sepsis-3

V. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: American Collage of Chest Physicians
ALA	: Alanin
APACHE	: Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation
ASPEN	: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATP	: Adenozin Trifosfat
CRP	:C- reaktif Protein
DIK	: Dissemine İntravasküler Koagulasyon
DS	: Dermatan Sülfat
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
ESM-1	: Endothelial cell specific molecul-1
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GAG	: Glukozaminoglikan
GBD	: Global Burden of Disease
GKS	: Glaskow Koma Skalası
GLN	: Glutamin
HIV	: Human Immun Deficiancy Virus
HMGB	: High Mobility Group Box
HSP	: Heat shock protein
HUVEC	: İnsan Umbilikal Ven Endotelyal Hücre
IFN γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IV	: Intravenöz
LBP	: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein
LODS	: Lojistik Organ Disfonksiyonu Sistemi
LPS	: Lipopolisakkarid
MIF	: Macrophage Migration Inhibitory Factor
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör

PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör tip-1
PCT	: Prokalsitonin
PG	: Peptidoglikan
PN	: Parenteral Nütrisyon
REDOXS	: Reducing Deaths to Oxidative Stress
SCCM	: Kritik Bakım Tıbbi Topluluğu
SIGNET	: The Scottish Intensive Care Glutamine or Selenium Evaluative Trial
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sepsis Related Organ Failure Assesment
SSCM	: Society of Critical Care Medicine
TF	: Doku Faktörü
TLR	: Toll like Receptor
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VTE	: Venöz Tromboemboli
WBC	: Lökosit Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Quick SOFA	14
Tablo 2. Weaning Kriterleri	30
Tablo 3. Gruplar Arası Yaş Verileri ve Standart Sapmaları	36
Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Tanıları	37
Tablo 5. Gruplar Arası 0. Gün APACHE-II Skorlarının Dağılımları	37
Tablo 6. Gruplar Arası WBC Değerlerinin Günlere Göre Dağılımları	38
Tablo 7. Gruplar Arası ESR Değerlerinin Günlere Göre Dağılımları	38
Tablo 8. Gruplar Arası CRP ve Laktat değerlerinin Günlere Göre Dağılımları	39
Tablo 9. Gruplar Arası SOFA Skorlarının Günlere Göre Dağılımları	40
Tablo 10. Günlere Göre Endocan ölçümlerinin Gruplar arası Kıyaslanması	40
Tablo 11. Gruplar Arası Eksitus ve Taburculuk Sayılarının Karşılaştırılması	42
Tablo 12. Eksitus Veya Taburcu Olan Hastaların APACHE-II Skorlarının Gruplara Göre Kıyaslanması	42
Tablo 13. Gruplar Arası Septik Şok Gelişim İstatistikleri	43
Tablo 14. Gruplar Arasında SOFA Skorunun Septik Şok Gelişimi ile İlişkisi	44
Tablo 15. Gruplar Arasında Septik Şok Gelişen Hastaların Endocan Değerlerinin Günlere Göre Karşılaştırılması	45
Tablo 16. Gruplar Arasında Septik Şok Gelişen Hastaların Endocan Değerlerinin Günlere Göre Karşılaştırılması	46

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Sepsis ve Septik Şok Tanımları	5
Şekil 2. Sepsis Patogenezi	12
Şekil 3. SOFA Skorlaması	14
Şekil 4. APACHE-II Skorlaması	15
Şekil 5. Sepsis Tanı Algoritması	16
Şekil 6. Cori Siklusu	19
Şekil 7. Endocan Yapısı	22
Şekil 8. Grupların Cinsiyet Dağılımı	36
Şekil 9. Grup G için Günlere Göre SOFA, WBC, Laktat, ESR, CRP ile Endocan Korelasyonu	40
Şekil 10. Grup G için Günlere Göre SOFA, WBC, Laktat, ESR, CRP ile Endocan Korelasyonu	41
Şekil 11. Grup G için Günlere Göre Laktat ve SOFA Ölçümlerinin Aynı Gün Endocan Değerleri ile Korelasyonu	41
Şekil 12. Grup K için Günlere Göre Laktat ve SOFA Ölçümlerinin Aynı Gün Endocan Değerleri ile Korelasyonu	42
Şekil 13. Eksitus Ve Taburcu Olan Hastaların APACHE-II Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı	43
Şekil 14. Gruplara Göre Septik Şok Gelişen Hastalarda Taburculuk ve Eksitus Dağılımları	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, konakçının enfeksiyona karşı oluşturduğu düzensiz yanıtın organ fonksiyonlarında bozukluk ve/veya yetmezlik oluşturmasıyla meydana gelen, hayatı tehdit eden bir durumdur (1). Sepsisin hızlı progresyon gösteren bir patoloji olması nedeniyle erken tanınması ve böylece uygun tedavinin en kısa sürede başlanması oldukça önemlidir (2).

Yapılan çalışmalarda tedaviye başlama zamanı ile mortalite arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur. Kumar ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada antibiyotik uygulamasında her bir saatlik gecikme süresince sepsis mortalitesi % 7,6 artmaktadır. Aynı çalışmada hipotansiyon başlangıcından bir saat sonra antibiyotik alan sepsis hastalarında hayatta kalma oranı %79,9 olarak bulunmuştur (3). Ferrer ve ark, antibiyotik tedavisine başlamak için her bir saatlik gecikmenin sepsis mortalitesinde lineer bir artışa yol açtığını göstermiştir (4).

2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) ve Kritik Bakım Tıbbi Topluluğu (SCCM) tarafından Sepsis-3 isimli toplantı gerçekleştirilmiş ve bu toplantıda sepsis ile ilgili kavramlar yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıdan çıkan sonuca göre sepsis; enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtı ve buna bağlı gelişen organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Organ disfonksiyonu ise SOFA (Sepsis ile ilişkili Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru) skorunda 2 ve daha üstü puan alınması ile belirlenmektedir. Bilinen patolojisi olmayan hastalarda ise SOFA skorunun, sıfırın üstünde anlamlı kabul edilmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki hastalarda ise enfeksiyondan şüpheleniliyorsa quick SOFA (qSOFA) kriterlerinin hastanın prognozu hakkında önemli bir bilgi verdiği öngörülmektedir. qSOFA skorlamasında (Glaskow koma skoru ≤ 13 , sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg, solunum sayısı ≥ 22 /dakika) toplamda 2 veya daha fazla puan alınması yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon varlığını göstermektedir (1).

Sepsis ile ilgili yapılan güncel araştırmaların çoğu, sepsis şiddetinin erken bir aşamada değerlendirilmesi için kullanılabilecek biyolojik belirteçlerin belirlenmesine odaklanmıştır. Sepsis erken tanısı için 178 kadar farklı molekül potansiyel biyolojik belirteç olarak önerilmiş olsa da henüz hiçbirinin rutin klinik uygulamada kullanılmak üzere yeterli özgüllük veya duyarlılığa sahip olduğu gösterilememiştir (5).

Endocan/Endothelial cell spesifik molecule-1 (ESM-1,) inflamatuvar sitokinlerin varlığı ile akciğer ve böbrek vasküler endotel hücrelerinden salınımı indüklenen, sepsis için kullanılabilirliği yakın zamanda tanımlanmış çözünebilir bir proteoglikandır (6). Yapılan çalışmalar Endocan'ın endotelial hücre disfonksiyonunu göstermek için özgün bir belirteç olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca Endocan düzeylerinin sepsisin şiddeti ve hastalığın sağkalımı ile korele olduğu gösterilmiştir (7).

Halen sepsis başladıktan sonra çoklu organ yetmezliği gelişimi ve mortaliteyi önleyebilecek bir tedavi yaklaşımı için çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Bu amaçla geçtiğimiz dekatta ısı şok proteini (HSP-Heat Shock Protein) cevabı gibi vücudun kendini koruyucu endojen yollarını indüklemek için doğal stres substratlarının farmakonütrient olarak kullanımı hipotezi gündeme gelmiştir. Glutamin (Gln) bu hayati yolları indükleyen substratlardan biridir (8).

Özel olarak immün sistemi güçlendirmeye yönelik düzenlenen diyetlerle yapılan beslenme desteğine “immünonütrisyon” denilmektedir (9). Kritik hastalarda oksidatif stres varlığı ve immün sistemin baskılanması sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle enfeksiyon, sepsis, uzamış hastane yatışı, artmış mortalite ve artmış intestinal geçirgenlik riskleri yüksektir. Bu hastalarda immünonütrisyon beden kitle endeksinin korunması, metabolik ve immün cevabın iyileştirilmesi ve mortalite ve komorbidite oranlarının düşürülebilmesi için tedaviye eklenebilir. Bu amaçla üzerinde en fazla çalışma yapılan besin öğelerinden biri Gln'dir (10).

Gln nükleotid sentezinde ve enterositlere yakıt sağlanmasında önemli rolü olan non- esansiyel bir aminoasittir. Non-esansiyel bir aminoasit olmasına rağmen, travma ve sepsis gibi katabolik stres durumlarında tüketimi ve gereksinimi arttığı için ‘şartlı esansiyel’ olduğu kabul edilir (11).

İntravenöz (IV) Gln ile erken tedavinin, septik malnütrisyonlu sıçanlarda, akciğer ve distal organ hasarını en aza indirdiği, inflamasyon, fibroz ve apoptozu

azalttığı gösterilmiştir. Bu yararlı etkilerin akciğerdeki makrofaj aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12).

Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN), parenteral Gln desteğinin erken dönemde başlanması ve 0,2-0,5 g/kg/gün dozunda verilmesini önermektedir (13). Bu öneri, çoğu meta-analizde, hastane kaynaklı enfeksiyöz komplikasyon oranını azaltmak için Gln takviyesi ile olumlu sonuçlar alındığına ve hastanede kalış sürelerinin kısaldığına ilişkin sonuçlar bulunması ile desteklenmektedir (14).

Bu çalışmada Gln'nin immün sistem üzerindeki olumlu etkileri ile sepsis patogenezinin merkezinde yer alan endotelial disfonksiyonun yol açtığı komplikasyonları azaltabileceği ve bunun bir göstergesi olarak da Endocan düzeylerini düşürebileceği hipotezini kurduk. Bu amaçla parenteral nütrisyon (PN) ile beslenen sepsisli hastalarda parenteral Gln destekli immünonütrisyonun Endocan düzeyleri üzerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Sepsis Tarihçesi

“Sepsis” kelimesinin kullanımına ilk olarak Homeros’un şiirlerinde “çürüme, bozulma, kokuşma” anlamına gelen ‘sepo’ kelimesi ile rastlanmaktadır (15). Yunan hekim Hipokrat (Milattan Önce 460 - 370) Corpus Hippocraticum’da "devam eden ateş var olduğunda, dış kısımlar soğuksa tehlikelidir, ancak iç parçalar sıcak yanar" cümlesiyle septik şokun klinik gidişini tanımlayan ilk kişidir (16).

19.yüzyılda ise Robert Koch ve Louis Pasteur tarafından ‘germ teorisinin’ tanımlanması ile sepsisin ‘dokunun mikroorganizmalar tarafından işgali’ anlamında kullanımına rastlanmaktadır (15).

1914 yılında Hugo Schottmüller, sepsisin ilk bilimsel tanımını " lokal bulaşıcı bir kaynaktan kan dolaşımına mikrobiyal istila yoluyla geçerek uzak organlarda sistemik hastalık belirtilerine neden olan bir durumdur" cümlesiyle yapmıştır (16).

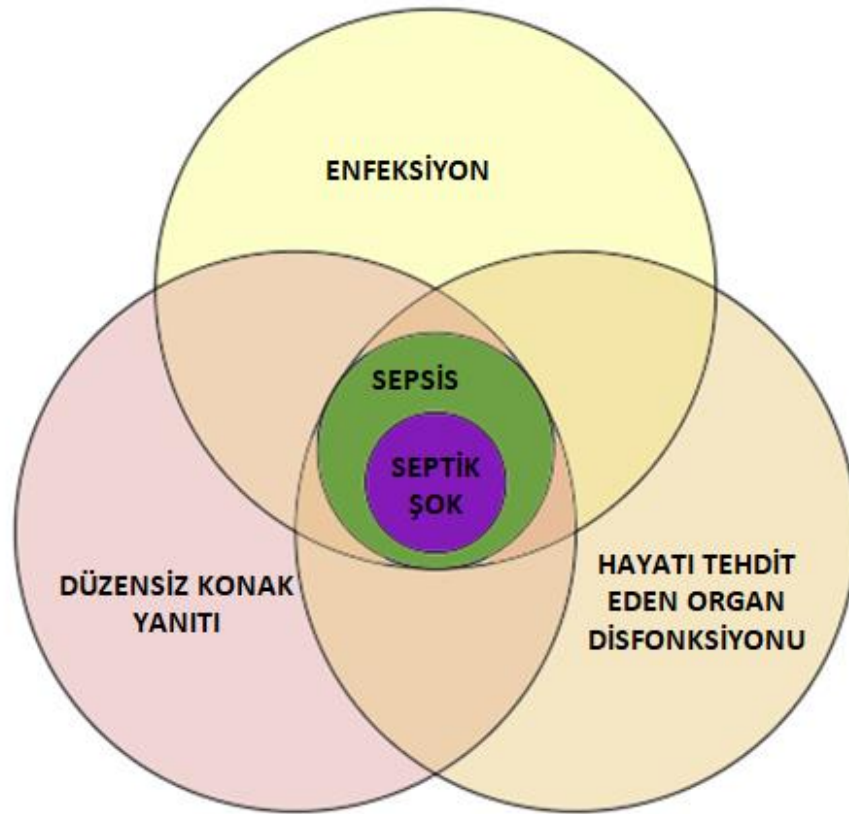
Sepsis ve ilişkili komplikasyonlar sanayileşmiş dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu ve ekonomik yük olmasına rağmen (17) sepsisin kapsamlı bir şekilde araştırılması son 50 yıla dayanmaktadır (18).

2. 2. Sepsis Tanımı

Sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları getirmek için 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (ACCP) ve SCCM biraraya gelerek bir uzlaşma toplantısı yaptı. Bu toplantıda ilk defa, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis, septik şok tanımları yapıldı. Sepsisin fizyopatolojisini daha iyi anlayabilmek ve tedavisinde belirgin gelişme kaydedebilmek için yapılandırılmış bir araştırma takvimi oluşturulması kararlaştırıldı. 2001 ve 2016 yıllarında bu konsensus toplantısı tekrarlandı ve tanımlar yeniden gözden geçirildi.

Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, septisemi, SIRS, ağır sepsis gibi farklı terimler kullanılmış olmasına karşın 2016 yılında yayınlanan sepsis konsensus (Sepsis-3) kararları uyarınca tanımlamada değişikliklere gidilmiş ve SIRS ile ağır sepsis tanımları kullanımdan kaldırılmıştır (19).

2016 yılında yapılan son tanımlamaya göre sepsis, enfeksiyona karşı oluşan düzensiz konak yanıtı sebebiyle meydana gelen, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Septik şok ise sepsisin dolaşımsal, hücresel ve metabolik disfonksiyon ile ilişkili olarak daha mortal seyreden alt kümesidir (20).



Şekil 1. Sepsis ve Septik Şok Tanımları (21)

2. 3. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis ve septik şok tüm dünyada her yıl milyonlarca insanı etkileyen major sağlık problemlerindendir. Tüm hastane ölümlerinin %34,6'sını oluşturmaktadır (22). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde koroner yoğun bakım ünitesi dışındaki YBÜ'lerde önde gelen ölüm nedenidir (23). Türk Yoğun Bakım Derneği, Dünya Sepsis Günü 2014-2016 Çalışma Grubu tarafından 'Türkiye Yoğun Bakımlarında Sepsis Epidemiyolojisi: Çok merkezli nokta prevalans araştırması' yapıldı. 94 hastane, 132 YBÜ ve 1499 hasta ile yapılan çalışmaya göre 863 hastada en az 1 enfeksiyon (% 57,5) tespit edildi. Sepsis, ağır sepsis ve septik şok için toplam prevalans %30,8 ve toplam mortalite %62,6 olarak bulundu (24). Ülkemizle ilgili kesin bir insidans ve ölüm oranı vermek mümkün olmasa da, hastanede özellikle YBÜ'de yatan hastalarda, sepsis önemli bir sağlık problemidir.

Septik şok her yıl milyonlarca yeni vaka gelişmesi, yüksek mortalite ve morbidite oranları, sağkalanlar ve yakınlarında yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olması, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek kaynak kullanımı açısından global bir sağlık sorunudur (18).

Küresel Hastalık Yüğü (GBD-Global Burden of Disease) çalışma grubu enfeksiyonu yılda 10 milyondan fazla insanın ölüm nedeni olarak nitelendirirken, gelir düzeyi yüksek ülkelerde sepsisin her 1000 kişiden 3-10 kişiyi etkilediğini vurgulamıştır (25).

Fleischmann ve ark tarafından 2016 yılında dört kıtada yedi ülkeyi kapsayan, son 36 yılın verilerinin toplandığı global bir insidans çalışması yapılmıştır. İstatistiksel olarak enfeksiyona dair dünya ülkelerinin şartlarına göre düzeltmeler yapılarak, 7 gelişmiş ülkeden elde edilen veriler küreselleştirilerek tahmine dayalı bir insidans elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre düşük ve orta gelirli ülkelere ait sepsis popülasyonuna ilişkin güvenilir verilerin eksik olması nedeniyle küresel sepsis yükünün değerlendirilmesi sınırlı olmuştur. Ancak düşük ve orta gelirli ülkeler için de yüksek gelirli ülkelere elde edilen insidans ve vaka ölüm hızı verileri geçerli olarak kabul edilirse dünya çapında sadece hastane ortamında 31 milyondan fazla sepsis vakası ve beş milyondan fazla sepsis nedeni ölüm olabileceğine işaret edilmiştir (26).

Tanı ve tedavideki tüm ilerlemelere rağmen, mevcut epidemiyolojik çalışmalar, sepsisin tüm ekonomik bölgeler için büyük bir yük olduğunu göstermektedir. ABD'de, acil servise sepsis için yapılan başvurular, miyokard

enfarktüsü ve inme için yapılanları aşmıştır (27). ABD’de sepsisin hastanede tedavi maliyeti 2011 yılı için 20 milyon \$ iken 2013 yılında yaklaşık 24 milyon \$ olmuştur (28). Bu oran 2013 yılı için tüm hastane maliyetlerinin % 6,2’si olup sepsisin hastanede tedavi maliyeti en yüksek hastalık olduğunu doğrulamaktadır (29). Sepsis hastalarının sadece 1/3’ünün YBÜ’de tedavi edildiği İngiltere’de, sepsis için direk maliyet yaklaşık 2 milyar €/yıl olarak hesaplanmışken toplam maliyetin 10 milyar €/yıl civarında olduğu düşünülmektedir (30).

Sepsis mortalitesi, morbiditesi ve maliyetinin erken tanıma sistemleri ve acil tedavi yöntemleri geliştirilerek azaltılabileceği düşünülmektedir (31).

2. 4. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsisi enfeksiyondan ayıran temel faktör, düzensiz veya bozulmuş konakçı yanıtı ve hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğudur (1).

Septik tepki, inflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçleri, humoral ve hücrel reaksiyonları ve dolaşımsal değişiklikleri içeren son derece karmaşık olaylar zinciridir. Enfeksiyöz bir ajan vücuda girdiğinde hem inflamasyon mediyatörlerinin salınmasına neden olan yerel bir reaksiyon hem de sonuçta organ işlevlerini etkileyebilecek sistemik bir reaksiyon başlatır (32). Şayet proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler birbirini dengeler ve ilk enfeksiyöz hasarın üstesinden gelinebilirse doku onarımı ve iyileşme ile yeniden homeostaz sağlanacaktır. Sepsis, enfeksiyona cevaben oluşan proinflamatuvar sitokin salınımının lokal sınırları aşarak daha genelleştirilmiş bir tepki oluşturması sonucu meydana gelir. Bunun kontrolsüz sitokin salınımı, dolayısıyla sitokin fırtınası sonucu oluştuğuna inanılmaktadır (33).

Sepsisin pro ve antiinflamatuvar yanıtların erken aktivasyonunun yanı sıra kardiyovasküler, nöronal, otonomik, hormonal, biyoenerjetik, metabolik ve koagülasyon gibi prognostik önemi olan non-immünolojik yollarda büyük değişikliklere yol açtığı bilinmektedir (34).

Sepsis triadı sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyonu ve bozulmuş fibrinolizdir. Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta humoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir (35).

2.4.1. İnflamasyon

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır. Üzerinde en çok araştırma yapılan toksin gram negatif bakteri endotoksinleridir. Lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Ayrıca gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asitler), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (*S. aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri, *S.pyogenes*'in pirojenik toksinleri, *P. aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyona neden olabilir. Bu antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononukleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarılır (36).

CD14, hücre membranında olduğu gibi (mCD14-membranöz CD14) dolaşımda da görülebilir (sCD14-soluble CD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar (37).

CD14 ve Toll-like receptors (TLRs) gibi reseptörler tarafından mikrobiyal antijenik yapılar veya toksinlerin tanınması sepsisin başlangıcı olarak kabul edilir. Bu aktivasyon sonucu, inflamatuvar ve immün yanıt genleri uyarılarak çok sayıda endojen mediyatör salgılanması sürecin devamını oluşturur (38).

Sepsis oluşumuna yol açan en önemli iki sitokin Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve interleukin (IL)-1 dir. TNF- α 'nın ateş gelişimi, nötrofil aktivasyonu, lokal inflamasyon, lökosit adhezyonu, eritropoezin baskılanması, yağ asidi ve albümin sentezinde azalma ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (39).

TNF- α her ne kadar inflamasyon sırasında üretilen tek molekül olmasa da inflamasyonun en potent uyarıcılarından biridir. Hücresel kontraksiyon, enzimatik aktivite ile oksidatif fosforilasyon ve ATP (Adenozin Trifosfat) üretimini kapsayan mitokondriyal fonksiyonları etkileyerek hücresel kalsiyum salınımına neden olur. Bu da hücresel duyarlılığı artırarak miyokardiyal kontraktilitede ve sistemik vasküler rezistansda azalma, hipotansiyon, metabolik asidoz, hiperglisemi ve en sonunda multiorgan disfonksiyonu ve ölüme giden yolu tetikler (40).

1980'lerden beri klinik araştırmalar, plazma IL-6 düzeylerini sepsisin ciddiyetini belirlemede güvenilir bir belirteç olarak göstermektedir (41). IL-6 ileri

derecede ve değişken olarak glikolize olan bir sitokindir ve bu glikolizasyon nedeniyle biyolojik yarı ömrü uzundur. Çoğu insanda IL-6'ya karşı antikorlar mevcuttur, fakat bu antikorların inhibitör değil şaperon proteinler olarak davrandığı ve böylece IL-6'nın yarı ömrünü artırdığı düşünölmektedir (42). Septik durumlarda IL-6 endotel ve monositler tarafından üretilerek organlarda lökosit birikmesini sağlar (43). Artmış IL-6 düzeyleri CRP ve liposakkarid bağlayıcı protein (LBP) gibi akut faz reaktanlarının üretimini de artırır (44). Yüksek IL-6 düzeyleri artmış mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur (45).

Sepsisle ilişkili olduğu varsayılan diğer sitokinler ve proinflatuar mediyatörler, "high mobility group box 1" (HMGB1) proteini ve "macrophage migration inhibitory factor" (MIF) dür (46).

Endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabiliteartışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması ve en nihayetinde şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır (47).

2.4.2. Koagulasyon

Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagölasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarmakta, başlangıçta ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagölasyon sistemi aktive olmaktadır (35, 36).

Çeşitli hücre türlerince salınan bir transmembran glikoproteini olan doku faktörünün uyarılması sonucu koagulasyonun tetiklenmesi, aktive protein C sistemi ve antitrombini kapsayan antikoagulan sistemin bozulması ve fibrinolitik sistemin çöküşü ile bozulan fibrin yıkımı sonucu fibrin çökeltisi artar (34). Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmasıdır (38).

Mikrovasküler yatakta oluşan fibrin trombüsleri, organ yetersizliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görölmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolizise neden olmaktadır. Dissemine intravasküler koagulasyon (DİK) olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötüprognozun en önemli nedenlerinden biridir (35, 36).

2.4.3. Endotelial Disfonksiyon

Endotelium sağlıklı bireylerde ve hastalık durumlarında sıvı, solüt, gaz, makromolekül ve hücreler elementlerin kandan dokuya geçişini düzenleyen seçici bir membran bariyeridir. Tüm omurgalı canlılar için yapısı ve fonksiyonu yaşamsaldır. Endotel yüzeyinin bariyer fonksiyonu, septik şokta neredeyse tamamen bozulmuştur ve bu durum olumsuz sonuçlardan sorumludur. Güncel kanıtlar göstermiştir ki endotelial bariyerin septik şok gibi sistemik inflamatuvar süreçlerdeki rolü pasif değildir. Endotel hücreleri, sepsiste konakçının tepkisini düzenlemek için sayısız inflamatuvar mediyatör ve doğuştan immün ve koagülasyon sistemlerinin elemanları ile dinamik denge içindedir (48).

Sepsiste hedef organ damar endotelidir. İnflamatuvar mediyatörlerin hemen hemen hepsi endotel üzerine etki ederek patolojik sürecin başlamasında rol oynar. Bakteriyel endotoksinler, TNF- α , IL-1, trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, tromboksan A₂ ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Kompleman aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt olarak etkileyerek veya nötrofil aktivasyonu aracılığıyla indirekt olarak bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. (47)

Endotel hücre hasarı klinik olarak, kapiller sızıntı ve doku ödemi, hızlı iltihaplanma ve trombosit aktivasyonu, mikrovasküler trombus oluşumu, hipotansiyon, mikrosirkülasyon kollapse ve çoklu organ yetmezliği gibi patofizyolojik sonuçlarla ilişkilidir (49)

Endotel hücrelerinde meydana gelen hasar, damar duvarına hücreler yapışmanın artmasına dolayısıyla inflamasyon tepkisinin artmasına ve koagülasyonun aktivasyonu ile mikrovasküler tromboz oluşumuna katkıda bulunur (50). Sepsiste endotel hücreleri inflamasyon ve koagülasyon arasındaki ara yüzdendir (51). Endotelial disfonksiyon sepsiste homeostatik dengenin bozulmasında önemli rol oynar. Dahası endotel, doku faktörü (TF) aracılı trombin oluşumu, disfonksiyonel antikoagülasyon ve bozulmuş fibrinoliz gibi sepsiste koagulopati ile ilişkili üç önemli patojenik yol ile ilişkilidir(48).

Endotel hücrelerinin bozulan fonksiyonu mikrovasküler disfonksiyonda önemli bir rol oynayabilir (52). Sepsiste mikrovasküler dolaşımın heterojenliği, dokuların oksijenasyonunu bozabilir ve organlara gelen toplam kan akımının

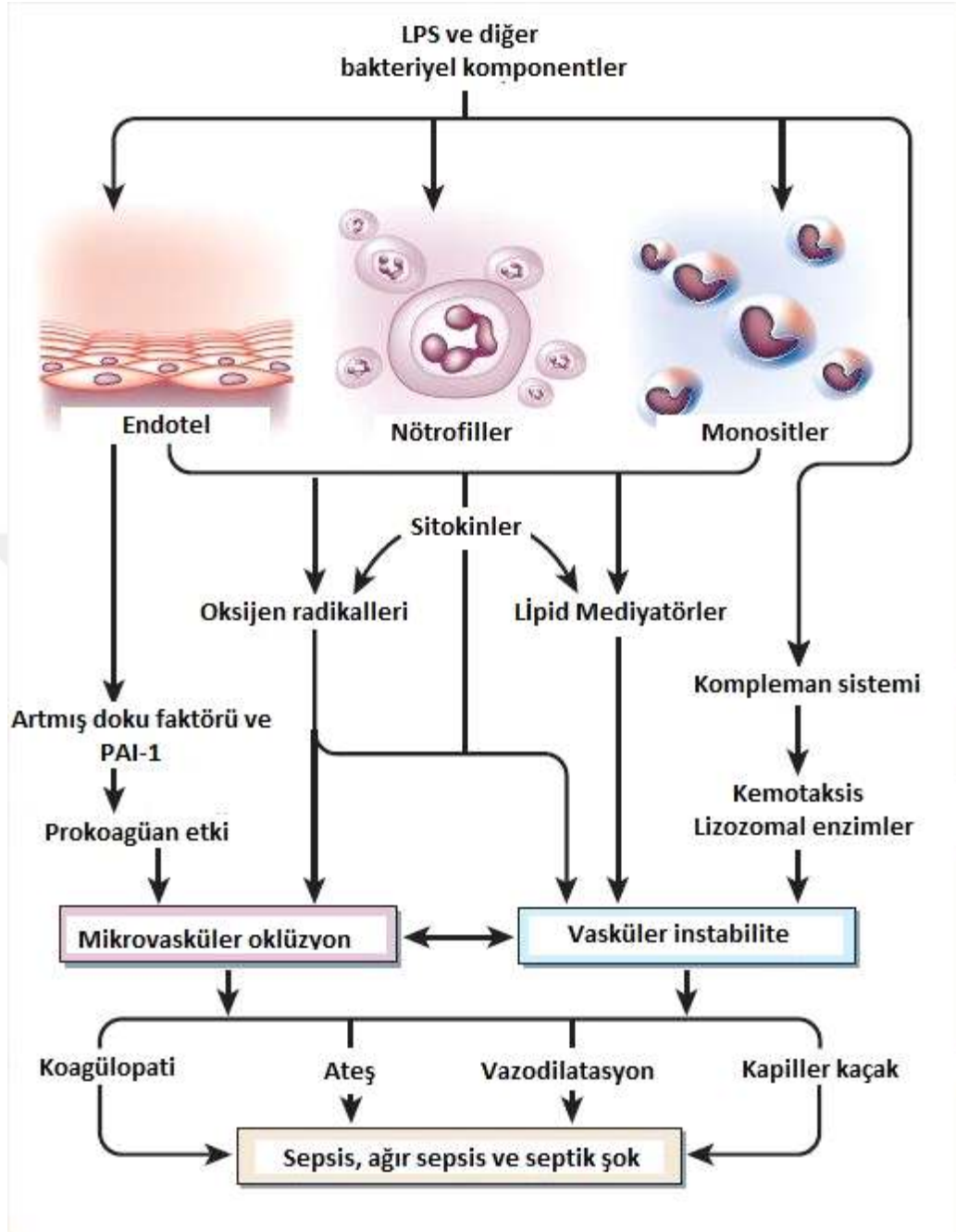
korunmuş olduğu durumlarda dahi dokuda hipoksik alanlara neden olabilir (53). Bu tür mikrovasküler işlev bozukluğu sebebiyle bozulmuş perfüzyon, doku hipoksisi ve daha sonra organ yetmezliği ile sonuçlanabilir. Böylece, endotel hücresi zedelenmesi sepsisin yol açtığı organ hasarının birincil nedeni olabilir (54).

2.4.4. Organ Disfonksiyonu

Sepsiste organ yetmezliğinin patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Enfeksiyöz patojenlere karşı sistemik tepkiyi karakterize eden iltihaplanma süreci ilerleyici hale gelirse, organ işlev bozukluğu ortaya çıkar. Enflamatuar mediatörler, hücre içi ve dışı hücre uyarı yollarını aktive eder. Bunun sonucunda mikrovasküler disregülasyon ve/veya mitokondriyal disfonksiyon (sitopatik hipoksi olarak da adlandırılır) geliştiği düşünülmektedir. Tüm bu proses doku hipoperfüzyonuna ve daha ileri bir dizi biyokimyasal, fiziksel değişikliğe neden olarak organ yetmezliğine kadar ilerler (55).

Fibrin birikimine bağlı olarak gelişen mikrovasküler oklüzyon, doku eksüdasının birikimi ile oluşan ödem formasyonu, oksijenizasyonun bozulması ve platelet aktive edici faktör (PAF), histaminler ve prostanooidler gibi vazoaaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması temel etkenler olarak görülebilir. Özellikle nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuyu doğrudan hasara uğratar (47).

LPS, IL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler tarafından tetiklenen indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi inflamasyon sırasında nitrik oksit(NO) yapımını aşırı derecede artırır. Aşırı nitrik oksit (NO) salınımı vasküler kontraktiletiyi vazodilatasyon lehine kaydırır. Bu da enfeksiyon bölgesinde artmış mikrovasküler permeabiliteye yol açarak hipotansiyone ve hatta septik şoka zemin hazırlar. Sepsis oksidatif strese yol açan, antioksidan kapasitede düşüş ve regülatuar mekanizmaların kaybı ile seyreden bir durumdur. Hücre sistemleri kendilerini oksidatif stresin yol açtığı hasarlardan korumaya çalışırken, apoptotik yolların aktivasyonu ile organ işlev bozukluğuna neden olan hücre ölümünün geri döndürülemez tepkisini üretilmiş olur (56).



Şekil 2. Sepsis Patogenezi (36)

2.5. Sepsisin Tanısı

Sepsis sendromu, 85 yaşında üriner enfeksiyonu olan bir hastadan 18 yaşında hafif konfüzyon ve multiorgan hasarı ile seyreden menenjit hastasına ve hatta nekrotizan enterokolit gelişen yenidoğan bebeklere kadar uzanabilen oldukça geniş bir enfeksiyöz hastalık ve klinik prezentasyon çeşitliliğini kapsamaktadır. Sepsis tanısı ve tanımlaması için kullanılabilecek herhangi bir deneme tek bir sendrom başlığı altında tüm bu bambaşka, birbiri ile kıyaslanamayan belirtileri kapsamalıdır (57).

Sepsis ve septik şok, Amerika Birleşik Devletleri'nde önde gelen ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır ve ölüm oranı % 50-70 arasında değişmeye devam etmektedir (23). Yokota ve ark. en kısa zamanda ve uygun antibiyotik verilmesinin mortaliteyi % 46 azalttığı sonucuna varmıştır (58). Sepsisli hastalarda mortaliteyi azaltmak erken teşhis, uygun antibiyoterapi ve hedefe yönelik resüsitasyonu kapsayan acil terapötik müdahale ile mümkündür (59). Sepsis tanısı için belirlenen klinik kriterlerin sağlık çalışanlarının hastane dışında, acil serviste veya hastane içinde hayati tehdit gelişebilecek şüpheli enfeksiyon hastalarını daha iyi ayırt edebilmesini sağlayabilecek pratiklik ve güvenilirlikte olması gerekir. 2016 yılında sepsis patobiyolojisi, klinik çalışmalar ve epidemiyolojisi hakkında bilgi sahibi olan 19 kişilik bir görev takımı SCCM ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) önderliğinde üçüncü kez toplandı (1).

Bu toplantı sonucunda sepsis ile ilişkili tanımlarda ciddi olarak değişikliğe gidildi. Yeni dönemdeki en büyük değişiklik sepsis tanımlamasından ağır sepsis ve SIRS'ın kaldırılmış olmasıdır. Bunun dışında YBÜ dışındaki hastalarda enfeksiyon varlığında gelişebilecek sepsisi öngörebilen yatak başı uygulanabilir qSOFA skorlaması Sepsis-3 ile birlikte bir tarama aracı olarak klinik pratiğe sunuldu (60).

2.5.1 Skorlama Sistemleri

qSOFA skorlaması laboratuvar verilerine gerek duyulmaksızın hastane dışı ortamlarda, acil servis veya genel servis gibi YBÜ dışı lokalizasyonlarda enfeksiyon şüphesine sahip erişkin hastaların belirlenmesi için uygulanabilen yeni bir yatak başı klinik skorlama sistemidir. Aşağıdaki kriterlerin ≥ 2 'sinin varlığında sepsisten şüphelenilir. Böylece gelişebilecek kötü sonuçların önüne geçilebileceği öngörülmektedir

Tablo 1. q-SOFA Kriterleri

Solunum Sayısı $\geq 22/\text{dk}$
Sistolik Kan Basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$
Bilinç bulanıklığı (GKS ≤ 13)

Sepsis-3 konsensusu sonrası yayınlanan makalede YBÜ'de "Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment" (SOFA) skorlaması kullanılarak hastane içi mortaliteyi öngörme gücü Logistic Organ Disfonksiyonu Sistemi (LODS) ile aynı

ve SIRS'tan daha üstün bulunmuştur. Yine aynı konsensus raporuna göre SOFA skorunda ≥ 2 puan artışın olduğu durumlarda mortalitede 2-25 kat artış saptanmıştır (1).

Yeni tanımlamalara ek olarak, 'sepsisin klinik tanısı' şeklinde bir kavram ilk defa açıklanmıştır. Buna göre, şüphelenilen veya dökümente edilmiş enfeksiyonla birlikte sepsiste SOFA skorunda akut olarak 2 ve üzeri puan artışın klinik tanı kriteri olduğu açıkça belirtilmiştir.

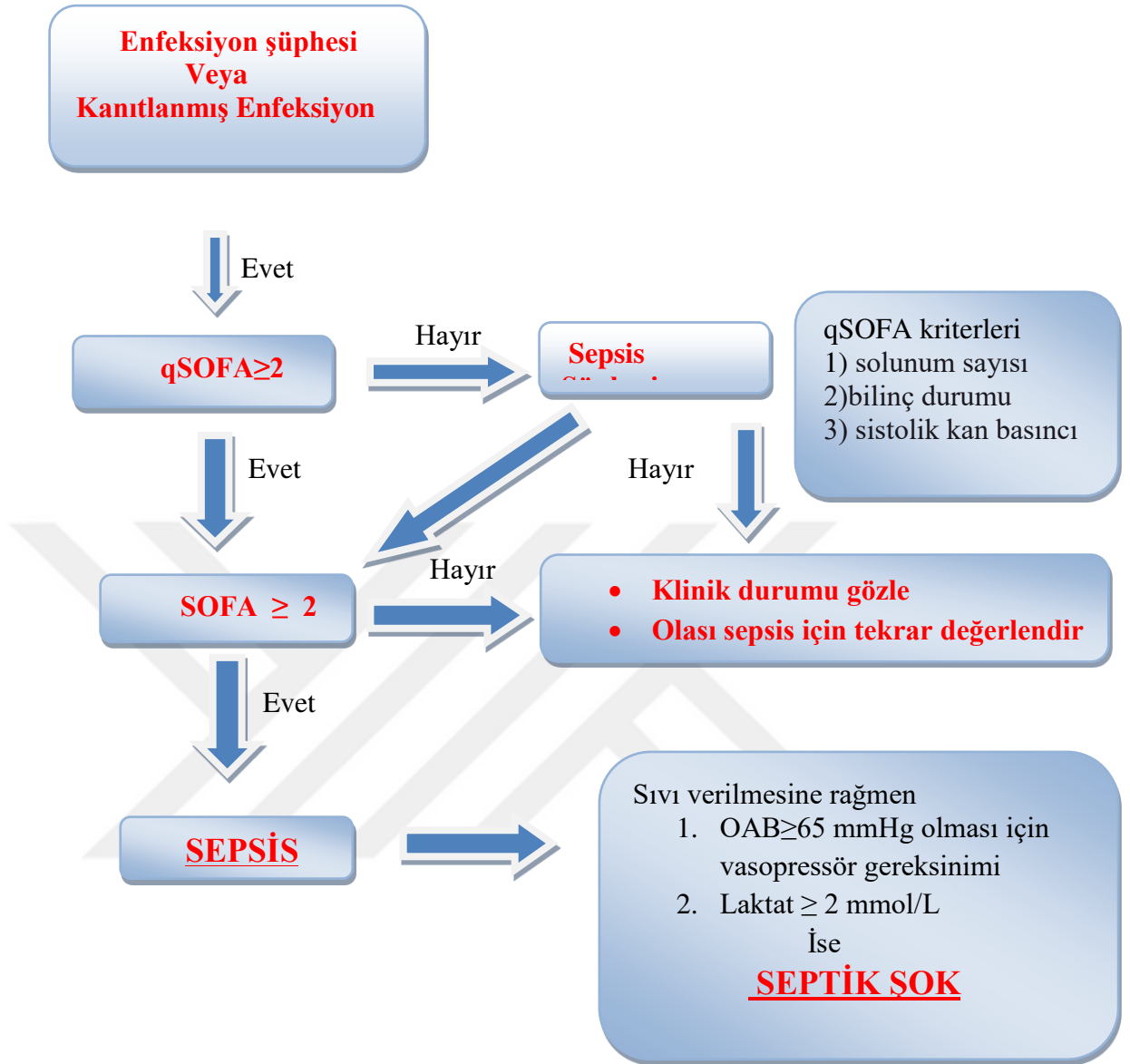
Sıralı [Sepsis ile ilişkili] Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru (SOFA)						
Skor		0	1	2	3	4
Solunum						
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) solunum desteği ile	< 100 (13.3) solunum desteği ile	
Koagülasyon						
Trombosit sayısı, x 10 ⁹ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20	
Karaciğer						
Bilirübin, mg/dL (μmol/L)	< 1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12.0 (204)	
Kardiyovasküler	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5.1-15 veya adrenalin ≤ 0.1 veya noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 veya adrenalin > 0.1 veya noradrenalin > 0.1	
Santral sinir sistemi						
Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	< 6	
Renal						
Kreatinin, mg/dL (μmol/L)	< 1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5 (440)	
İdrar çıkışı mL/gün				< 500	< 200	
Kısaltmalar FIO ₂ kesirsel inspirasyon oksijen konsantrasyonu; OAB, ortalama arter basıncı; PaO ₂ , oksijen parsiyel basıncı Katekolamin dozları μg/kg/dk olarak en az 1 saat verilmeli						

Şekil 3. SOFA (Sepsis İlişkili Organ Yetersizliği Değerlendirme) Skorlaması

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation) skoru surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II skoru ise basitleştirilip güncelleştirilmiş yeni versiyonu olup standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuar testleri sonuçları ile hızlı ve ekonomik bir şekilde hesaplanabilir. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. YBÜ'de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır (61). APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

Şekil 4. APACHE II Skorlama Sistemi



Şekil 5. Sepsis Tanı Algoritması

Septik şok ise sepsis tablosuna ağır dolaşım, hücre ve metabolik bozuklukların eklenmesi ile ortaya çıkar. Sepsiste hastane mortalitesi >% 10 iken septik şok gelişmesi durumunda mortalite % 40'lara kadar çıkmaktadır (62).

Sepsis nedeni ile takip edilen bir hastada yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB ≥ 65 mmHg olarak idame ettirilebilmesi için vasopressör tedavisine gereksinim duyulması ve plazma laktat seviyesinin >2 mmol/L (18 mg/dl) olması halinde hasta septik şoka girmiş olarak kabul edilir (1). Konakçı yanıtının değerlendirilmesi ve patojen tespiti için sepsise özgü biyolojik ve moleküler belirteçlerin bulunmasıyla hem ilaç geliştirilmesinde hem de sepsisin klinik yönetiminin iyileştirilmesinde hızlanma beklenmektedir (16).

2.5.2. Biyobelirteçler

Son yirmi yılda sepsisin erken belirteci olabilecek ya da risk, şiddet, tedaviye yanıt veya tedavi sonucunu öngördürebilecek molekülleri belirlemek amacıyla pek çok araştırma yapılmıştır. Sepsis hastalarının kanlarında ve vücut sıvılarında çok çeşitli kan hücreleri, hücre belirteçleri, akut faz reaktanları, çözünür reseptörler ve sayısız medyatörler ölçülmüştür (63).

İdeal bir sepsis belirtecinin taşıması gereken özellikler şöyle sıralanabilir;

- Hızlı kinetik
- Yüksek sensitivite ve spesifite
- Tamamen otomatik teknoloji
- Kısa analiz süresi
- Rutin bakım testi olarak ulaşılabilirliği
- Düşük maliyet

Bununla birlikte henüz herhangi bir klinik yada biyolojik belirteç sepsis için spesifik kabul edilmemiştir (64).

2.5.2.1. C-reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), bir akut faz proteinidir ve baskın olarak IL-6 ve diğer sitokinlerin uyarımı sonrasında karaciğerden salgınır (65). Enfeksiyon esnasında, CRP'nin hem patojenlerin yok edilmesine aracılık ettiği hem de endotel hücreleri ile lökositler arasındaki etkileşimi inhibe ettiği için pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkileri vardır. CRP, enfeksiyon ve sepsis varlığını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır ve dolayısıyla tanı araştırmalarında genellikle bir karşılaştırmacı olarak kullanılan klinik bir işarettir (66).

C-reaktif protein (CRP) ilk olarak 1930'da akut pnömokokal pnömoni hastalarının serumunda keşfedilmiştir. CRP'deki "C", Streptococcus pneumoniae'nin C polisakkaridini temsil eder (67). Dolaşan CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi, CRP üretimini uyaran iltihaplanma sürecinin yoğunluğuyla orantılı olarak artan sentez oranıdır (68). Sağlıklı bireylerde, CRP seviyesi genellikle 2 mg / L'nin altında olmakla birlikte, 10 mg / L'ye kadar çıkabilir. Yaş, cinsiyet ve ırk ile hafif farklılıklar olabilir. Yaklaşık 19 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir, 12-24 saat sonra yükselmeye başlar ve 2-3 gün içinde doruğa ulaşır.

Komplike olmamış deri enfeksiyonu, sistit veya bronşit gibi hafif ila orta şiddette uyarılarda, 6 saat içinde 50-100 mg / L'ye kadar çıkabilir (69). 2 mg /L ile 10 mg/L arasında değerlerdeki düşük CRP yükselmesi, sigara içimi, üremi, kardiyak iskemi gibi "metabolik inflamatuvar" durumlarda ve diğer enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumlarda görülebilir (70). 500 mg / L'nin üzerindeki aşırı yüksek CRP değerlerinin % 80'den fazla bakteriyel enfeksiyon olasılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71).

2.5.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), antikoagulan bir kan sütununun bir saat içinde düştüğü mesafeyi ölçer ve plazma fibrinojen seviyelerine ve plazma viskozitesine yanıt olarak değişen ve dolayısıyla "dolaylı" ve protein dışı bir akut faz reaktanıdır (72). Yaş, anemi, gebelik, uyuşturucu ve obezite gibi iltihaplı olmayan durumlar ESR'de yükselmeye neden olabilir. ESR seviyesinin azalmasına neden olan durumlar arasında polisitemi, orak hücre anemisi veya kalıtsal sferositoz gibi eritrosit bozuklukları, düşük fibrinojen seviyeleri ve ciddi karaciğer hastalığı sayılabilir.

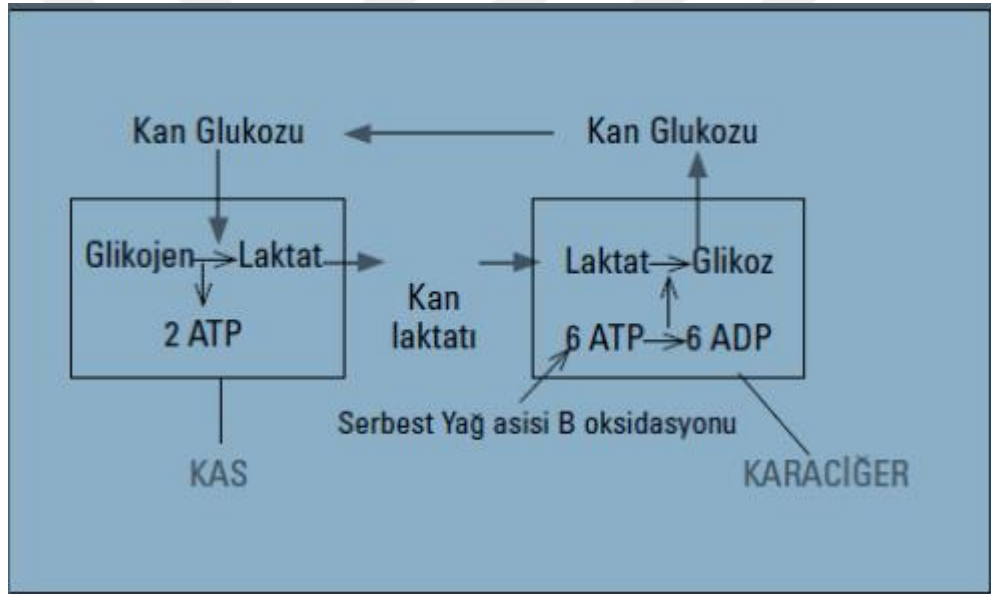
ESR, iltihaplanmanın başlangıcından 24-48 saat sonra yükselir ve inflamasyonun çözülmesi ile yavaş yavaş geriler (73). ESR ve CRP klinik pratikte en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır. CRP'nin ESR üzerinde bazı avantajları vardır, çünkü akut faz tepkisinin daha iyi bir ölçüsüdür ve akut faz tepkisinde ufak değişimlere karşı ESR'den daha duyarlıdır (74).

2.5.2.3. Laktat

Laktat, anaerobik solunum sonucunda meydana gelen bir yan üründür (75). Periferik dokularda glukoz yıkımı esnasında son ürün piruvattır. Piruvat oluştuktan sonra iki yol izler. İlki aerobik koşullar altında gerçekleşir, oksijenli ortamda piruvat mitokondriye girer ve Krebs döngüsüne katılarak piruvat dehidrojenaz enzimi ile asetil koenzim A'ya dönüştürülür. Krebs döngüsünde, asetil koenzim A'nın kademeli metabolizması gerçekleşir. Yüksek enerjili haldeki elektronların düşük enerji durumlarına kademeli olarak taşınması ile adenosin trifosfat molekülleri (ATP) üretilir. İkincil olarak anaerobik koşullarda piruvat sitozolde anaerobik glikoliz ile laktata yıkılır (76).

Eritrositler ve renal medulla hücrelerinde mitokondri olmadığı için piruvat okside edilemeyerek laktata dönüşür. Kas ve diğer dokularda da açlık durumunda piruvatı Asetil CoA'ya dönüştüren piruvat dehidrogenaz aktivitesi azaldığı için piruvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır. Günlük laktat üretimi yetişkin bir birey için ortalama 1400 mmol'dür (75).

Laktatın % 60'ı KC'den glukoneogenez ve oksidasyon ile metabolize edilir. Sağlıklı bireylerde böbrekten laktat metabolizasyonu yaklaşık % 5 iken hiperlaktatemi durumlarında bu oran % 25-30'a yükselir (77). Kalan kısım ise iskelet kası hücrelerinde metabolize edilir (78). Günlük oluşan laktatın % 60-80'i karaciğerde, % 20-40'ı böbrekte metabolize edilir. Karaciğerin laktat metabolizasyon hızı 100 mmol/saattir (75, 79).



Şekil 6. Cori Siklusu (75)

Plazma laktat konsantrasyonu laktat üretimi ve tüketimi arasındaki dengeye bağlıdır (80). Bununla birlikte, sepsis gibi hastalık durumlarında, fagositik hücrelerden ve karaciğer, dalak, bağırsak ve akciğer gibi fagositler bakımından zengin organlardan laktat üretiminde belirgin bir artış vardır (81).

Dr. Otto Warburg, çeşitli kanser hücrelerinin, ortamda bol oksijen varlığına rağmen glukozu doğrudan laktata metabolize ettiğini gözlemlemiştir(82). Warburg effect denilen bu fenomen kısa zaman önce aktive edilmiş bağışıklık hücrelerinde de

gözlemlenmiştir (83,84). Bu aerobik glikolitik mekanizma da laktat üretiminin artmasına katkıda bulunur (85).

Laktatın prognostik bir gösterge olabileceği ilk kez 1964'te Broder ve Weil tarafından ortaya atılmıştır. Yaptıkları çalışma ile şoklu hastalarda serum laktatının 4 mmol/L üzerinde olmasının kötü sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (86). Vincent ve ark. ise kısa zaman önce kritik hastalardaki kan laktat kinetiğinin prognostik değerini gösteren bir inceleme makalesi yayınladılar. Yazarlar 96 çalışmadan elde edilen verileri topladılar ve kan laktat konsantrasyonlarının azaltılması ile hastalığın iyi sonuçlanımının ilişkili olduğu sonucuna vardılar (87).

Bunun yanında yüksek laktat seviyeleri sepsisin yanı sıra kardiyak arrest, travma ve epileptik nöbetler gibi çok çeşitli klinik durumlarda da görülebileceğinden, sepsis için özgün değildir (88). Buna karşın serum laktat seviyeleri geleneksel olarak doku hipoksisinin bir markeri olarak yorumlanır ve sıklıkla klinik olarak sepsis / septik şokun şiddeti ve sonucunun bir göstergesi olarak kullanılır (85).

Sepsis-3 kılavuzunda septik şokun klinik tanısına 'yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen ≥ 2 mmol/L serum laktat seviyesinin olması' maddesi eklenmiştir. Bununla beraber klinik septik şok kriterleri hiperlaktateminin yanında vazopresör tedaviye cevapsız hipotansiyonu da kapsamaktadır. Bu kombinasyon hem hücresel hem de kardiyak disfonksiyonu kapsamakla birlikte yüksek mortalite riski ile de ilişkili bulunmuştur (89). Literatürde yüksek serum laktat konsantrasyonlarının mortalitenin öngörücüsü olabileceğini, düşük laktat konsantrasyonlarının ise iyi klinik sonuçlarla birlikte olduğunu bildiren pek çok makale bulunmaktadır. (90-93).

2.5.2.4. Endocan

Konağın septik durumdan çoklu organ yetmezliğine ilerleyişi muhtemelen dolaşımdaki sitokinlerin ve endotel hücrelerinden salgılanan peptidlerin dinamik etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Endocan, akciğer ve böbrek vasküler endotel hücrelerinden sitokinlerin ve Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi proanjyogenik faktörlerin uyarımı ile salgılanan bir proteoglikandır (94). 1996 yılında Lassalle ve ark. tarafından insan umbilikal ven endotelyal hücre (HUVEC) cDNA kütüphanesinden elde edilmiştir. Protein kısmı tek gen tarafından üretilir ve glukozaminoglikan (GAG) olarak dermatansülfat içerir.(95)

Sistemik bir inflamasyon geliştiğinde molekül, nötrofillerin katepsin G aktivitesi vasıtası ile 14 kDa polipeptide bölünür ve sepsisli hastaların kanında sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek olanlarda bulunduğu bildirilmiştir (96).

Salınımının proinflamatuvar mediyatörler yanında proanjyogenik moleküller tarafından da indüklenebilmesi Endocan'ın doku ve kan temelli bir biyolojik belirteç olarak kabul edilmesini sağlar. Bu nedenle hem sağlıklı bireylerde hem de pek çok patofizyolojik süreçte güncel bir araştırma konusudur (97).

Özellikle, akciğerlerin ve böbreklerin endotel hücreleri, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı sonrasında Endocan salgılar (96). TNF- α , IL-8, E-selectin gibi inflamatuvar sitokinler, HUVEC kültüründe ESM-1 sentez ve sekresyonunu artırmaktadır. Buna karşılık interferon-gama (IFN- γ) 'nın ESM-1 sekresyonunu baskılayıcı etkisi vardır (98).

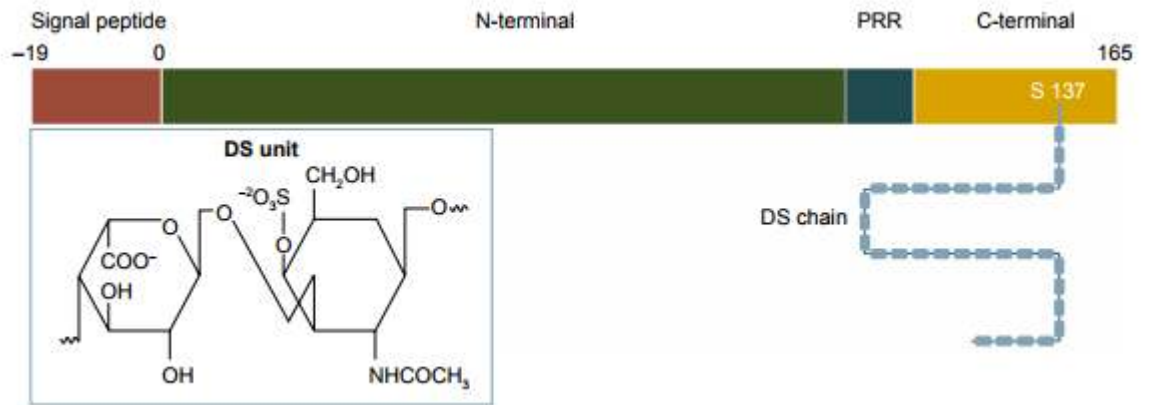
ESM-1 hücre adezyonunun düzenlenmesinde, tümör yayılımında ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynar (99). ESM-1'in inflamatuvar olaylarla ilgili rolü hakkında literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Endotel hücresinden salınan ESM-1, endotelyal aktivasyonun bir belirteçidir. ESM-1'in inflamatuvar reaksiyonlardaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, akut ve şiddetli sepsis olgularında dolaşımda ESM-1 düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca sepsis hastalarında kan ESM-1 düzeylerinin sepsis şiddeti ve iyileşme süreci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (100). Diğer taraftan TNF- α tarafından sentezi artan ESM-1 molekülleri (98), lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) aracılığıyla lökositlere bağlanarak, LFA-1 ile intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM- 1)'in etkileşimini inhibe eder (99). Böylelikle lökositlerin aktivasyon ve adezyonunu önlediği için ESM-1'in anti-inflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada ESM-1 düzeylerinin, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 ile korelasyonunun olması bu düşüncayı desteklemektedir (101). Bu nedenle yazarlar sepsiste dolaşımdaki ESM-1 artışının endotel aktivasyonunun şiddetini göstermesinin yanı sıra, vücudun doğal anti-inflamatuvar etkisine katkıda bulunabileceğini de ifade etmişlerdir (100).

ESM-1, sağlıklı kişilerden gelen insan serumunda da tespit edilir. Septik şok hastalarından alınan serumlarda ise ESM-1'in ortalama seviyesi, kontrollere kıyasla belirgin ve tutarlı bir şekilde artmaktadır (98). Sağlıklı bireylerde Endocan kan seviyesi 0.15 ile 1 ng/mL arasındadır (102), ancak sepsis gibi patolojik durumlarda kan seviyesi 50 ng/mL üzerine çıkabilir (103).

78 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada 1.70 ng/ml üzerinde olan serum Endocan değerlerinin bakteriyemi varlığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (6).

Proteoglikanlar (PG), protein çekirdeğine kovalent bağlı GAG zincirleri içeren proteinlerdir. PG ailesinin diğer üyeleri gibi, Endocan da bir protein çekirdeği ve ona kovalent olarak bağlı sakkarit kısmı içerir (104). Protein çekirdeği 165 aminoasitten oluşan Endocan, posttranslasyonel modifikasyon sırasında protein çekirdeğinde bulunan serin 137 'ye bağlı tek bir dermatan sülfat (DS) yan zinciri edinir (102). Posttranslasyonel modifikasyon sonrası oluşan matür ESM-1 molekülü 50 kDa ağırlığındadır (98).

Protein çekirdeği iki farklı bölgeden oluşmaktadır. Bunlar 110 aminoasit içeren sisteinden zengin N-terminal ve sistein içermeyen 55 aminoasitlik C-terminal bölgeleridir. 110 aminoasitlik N- terminal ayrıca endotelyal büyüme faktörü (EGF) benzeri bir alan ve fenilalaninden zengin bir bölge içerir (104) Sisteinden zengin N-terminal bölgesi ise insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP) ile benzerlik gösterir (95).



Şekil 7. Endocan Yapısı (97)

Endocan, bazı özellikleri ile PG ailesinin diğer üyelerinden farklılıklar gösterir. Birkaç GAG zincirine sahip büyük PG moleküllerinin aksine, sadece 20 kDa'lık bir moleküler kütleye sahiptir ve tek bir dermatan sülfat zinciri içerir (95). Dahası Endocan, hücrelere yapısal destek sağlamak için bir ekstrasellüler matriks bileşeni olmaktan ziyade temelde bir salgı molekülüdür (100). Çözülebilir formda salgılanan Endocan hücresel kökeninden bağımsız olarak uzak mesafelere yayılabilir ve buralardaki süreçleri düzenleme olanağı kazanabilir (102).

Sepsis ve inflamasyon kaynaklı endotel disfonksiyonu vazodilatasyon, ödem, koagülopati, iskemi ve organ yetmezliğine kadar değişen kliniklere neden olur. Enflamatuvar mediyatörler (IL-1, TNF- α) Endocan ekspresyonunu indüklediğinden, bu çözünür PG'nin kan seviyeleri iltihaplanmanın şiddetini ve tedaviye yanıtı yakından yansıtabilir. Scherpereel ve ark. dolaşımdaki Endocan seviyesinin sepsisin şiddetini ve hastalığın sonlanımını yansıtabileceğini göstermişlerdir (100). Gen ekspresyon çalışmaları ile Endocan'ın, çeşitli kanser türlerinde uç hücrelerde ve vasküler ağlarda en fazla eksprese edilen genlerden biri olduğu tespit edilmiştir (105).

Endocan'ın küçük hücreli akciğer kanseri (106) ve kolorektal kanser (107) gibi bazı kanser türlerinde, obezitede (108), çeşitli inflamatuvar durumlarda da yükseldiğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Endocan salgılanmasının meme kanseri, renal hücreli kanser, mide kanseri ve hipofiz adenomu gibi çeşitli kanser türlerinde agresif tümör progresyonu ve kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (109). Ayrıca Endocan'ın pulmoner hastalıklarda tanısal ve prognostik değeri vardır. Yakın tarihli bir çalışmada, toplumdan edinilen pnömoninin şiddetinin değerlendirilmesinde plazma Endocan'ının CRP ve beyaz kan hücre sayımından daha üstün olduğu ve pnömoni şiddet endeksi, CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age>65) ve APACHE II skorları gibi pnömoni şiddetini gösteren skorlar ile daha iyi korele olduğu bildirilmiştir (110). Yine başka bir çalışmada Endocan'ın sadece kanserin erken saptanmasında değil, ESM-1 serum düzeyinin takibi ile kanserler, sepsis, inflamasyon ve akut akciğer hastalıklarında prognostik belirteç olarak önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir (111).

2.6. Sepsis Tedavisi

Sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlardır , tedavi ve resüsitasyona hemen başlamak gerekir.

Başvuru sonrası ilk 3 saat içinde;

- Serum laktat düzeyi ölçülmeli
- Kan kültürü alınmalı (<45 dak) ve antibiyotik tedavisi bu nedenle geciktirilmemeli
- Olası etkeni kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı
- Hipotansiyon varlığında veya laktat 4 mmol/L (36 mg/dL) olduğu durumda derhal en az 30 mL/kg olacak şekilde kristalloid tedavisi başlanmalı

Başvuru sonrası ilk 6 saatte;

- Başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt alınamayan olgularda; OAB $\geq$ 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği sağlamalı
- Sıvı resüsitasyonuna rağmen dirençli hipotansiyon varlığında veya ilk laktat değeri $\geq$ 4 mmol/L ise volüm durumu ve doku perfüzyonu tekrar değerlendirilmeli
- Başlangıçta laktat yüksekse tekrar ölçülmeli

Doku perfüzyonunu ve volüm durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek iki yöntem:

- Vital bulgular, kardiyopulmoner sistem muayenesi, kapiller dolum ve deri bulguları tümüyle tekrar değerlendirilmeli
- Aşağıdakilerden en az ikisi değerlendirilmeli:
 1. CVP ölçümü
 2. ScvO₂ ölçümü
 3. Yatak başı ekokardiyografi
 4. Sıvı yanıtı dinamik olarak pasif bacak kaldırma veya kalp atım hacmindeki değişime bakılarak değerlendirilmeli
- İlk 6 saat içinde septik şokun tanınması yüksek sağ kalım ile ilişkilidir.
- OAB'ı 65 mmHg üzerinde tutmak, kan laktat seviyesinde düşüşü sağlamak ve mikstvenöz oksijen saturasyonunu (ScvO₂ = vena kava oksijen saturasyonunu) % 70'in üzerine çıkarmak için gerekli ise hızlı iv sıvı infüzyonu ve vasopressörler ile kan basıncı desteği sağlanabilir.
- Eğer mümkünse, resüsitasyon yeterliliğini değerlendirmek için ScvO₂ ölçmek önemlidir. ScvO₂ < %70 ise hematokrit %30'un üstünde olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

Transfüzyona ve yeterli sıvı tedavisine rağmen ScvO₂ < %70 ise inotropik ajan (dobutamin, milrinon) başlanmalıdır (62).

2.6.1. IV Sıvı Tedavisi

- Kristalloidler (30 ml/kg İV, Güçlü tavsiye; düşük kanıt kalitesi) kolloidler ve diğer resüsitasyon sıvıları kadar etkilidir. Tedavide ilk tercih kristalloidlerdir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

- Kristalloidlerin ve albüminin (112) diğer sıvılar ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azatlığını gösteren çalışmalar mevcuttur.
- Çok miktarda kristalloid alanlarda albümin tedaviye eklenebilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Kristalloid sıvılardan en çok tercih edilen izotonik salin solüsyonudur ancak yüksek dozlarda verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoza bağlı akut böbrek hasarını arttırdığı ve mortaliteyi yükselttiği görülmüştür.
- Dengeli tuz solüsyonlarının (Ringer's laktat, Hartmann solüsyonu) kullanımı giderek artmaktadır ancak bu solüsyonlar da metabolik sorunlara neden olabilmektedir.
- Nişasta içerikli kolloid solusyonlar kullanılmamalıdır (güçlü öneri, yüksek-orta derecede kanıt düzeyi).
- Protokol bazlı erken agresif sıvı resüsitasyonu sonrasında sıvı dengesi yönetiminin nasıl olacağı hala netlik kazanmamakla birlikte; konservatif ve liberal yönetimler karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, 90 günlük mortalite her iki grupta da benzer olarak görülmüştür. Ancak konservatif grupta olan hastaların entübe kalma sürelerinin daha kısa olduğu, oksijenizasyonlarının daha iyi olduğu saptanmış iken bu hastalarda minör metabolik anormallikler daha fazla görülmüştür (113).
- Sepsisin neden olduğu ARDS hastalarında, hastada hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı tedavisi tercih edilmelidir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Sepsiste aşırı sıvı tedavisinin solunum fonksiyonlarını kötüleştirdiği, intraabdominal basıncı arttırarak organ hipoperfüzyonuna neden olduğu, koagulopatiye yol açtığı, serebralödem eğilimini arttırdığı ve bunların sonucunda mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir.
- IV volüm değerlendirmesi fizik muayene (turgor, venöz basınçlar, uç organ hasarı) ve bazı ölçümler ile (santral venöz basınç, inspriyumla arteriyel basınç değişimi, oksijen saturasyonu, inferior vena kava çapı değişimleri gibi) değerlendirilebilir. Ekokardiyografi kardiyak outputun değerlendirilmesinde diğer bir noninvaziv yöntemdir ve pulmoner arter kateterinden daha güvenlidir (114).

2.6.2. Vazopresör Desteği

- Eğer intravenöz hidrasyon ile OAB 65 mmHg üstünde tutulamıyorsa mutlaka vazopresör desteği sağlanmalıdır (güçlü öneri, orta seviyede kanıt düzeyi).
- İlk seçenek norepinefrin olmalıdır (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Yeterli yanıt alınamayan durumlarda epinefrin (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) veya vasopressin ($> 0,03$ U/dak) eklenebilir. Düşük doz vazopressin önerilmemektedir.
- Eğer hastada; miyokardiyal disfonksiyon varsa veya hastanın OAB > 65 mmHg ve normovolemik olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları varsa vazopresör tedaviye, pozitif inotropik ajan eklenmelidir. Dobutamin ilk tercihtir. (20 mcg/kg/dk) (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Milrinon da kullanılabilir.
- Levosimendan'ın da kardiyak outputu arttırdığı ve akut organ yetmezliğini azalttığına dair kanıtlar mevcut olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir.
- İnvaziv ve noninvaziv arteriyel basınç ölçümleri arasında belirgin fark olmamasından dolayı hastaların takibinde OAB'ın kullanılması önerilmektedir.
- Hedef OAB 60-65mmHg olarak belirlenmiştir. Ancak kronik hipertansiyonu olan hastalarda renal replasman tedavisi gereksinimini azaltmak için bu hedef basıncın 80-85 mmHg'ye yükseltilmesi önerilmektedir (115). Bu olgularda daha yüksek dozda vazopressör verilmesi nedeniyle atrial fibrilasyon görülme sıklığı da artmıştır. Aynı zamanda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada esmololün beta adrenerjik vasopresörlere bağlı oluşan advers etkileri ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (116).
- Dopamin özellikle bradikardik ve aritmi gelişme riski düşük olan hastalar gibi seçilmiş hastalarda öncelikli olarak tercih edilmelidir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılması önerilmemektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).

2.6.3. Antibiyotikler

- Sepsis ve septik şok tanısı almış hastalara ilk 1 saat içerisinde mutlaka antibiyotik başlanmalıdır (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

- Antibiyotik başlanmasını geciktirmeyecek ise öncesinde kan kültürü alınmalıdır.
- Enfeksiyon kaynağına etkili tek veya çoklu antibiyotik seçilmelidir.
- Geniş spektrumlu bir veya daha fazla antimikrobiyal ampirik olarak tüm olası etkenleri (bakteriyel, fungal, viral) kapsayacak şekilde başlanmalıdır (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Antibiyotik etkinlik ve yararı günlük olarak tekrar değerlendirilmelidir.
- Başta septik gözüken ancak takibinde enfeksiyon lehine bulgu olmayan hastalarda, antibiyotik rejimine devam etmememe kararı, düşük prokalsitonin düzeyi ve benzeri belirteçlere göre verilebilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Kortikosteroidlerin akut tedavi yönetimindeki yeri tartışmalıdır, durum netleşene kadar yarar-zarar ilişkisi düşünülerek verilmelidir.
- Septik şokun başlangıç yönetiminde olası bakteriyel patojene yönelik ampirik kombine antibiyoterapi verilebilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Ancak şok gelişmemiş sepsis vakalarında veya bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonu olan vakalarda kombine antibiyoterapi önerilmemektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Nötropenik sepsis veya bakteriyemisinin rutin tedavisinde kombine antibiyoterapi tedavisi önerilmemektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Ampirik kombine antibiyoterapi 3–5 günden uzun süre verilmemelidir. Patojen bir an önce bulunup uygun tekli tedavi rejimine geçilmelidir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Genel olarak tedavi 7–10 gün olmalı, tedaviye yavaş yanıt alınanlar, drene edilemeyenfokal enfeksiyonu olanlar, S. Aureus bakteriyemileri, bazı fungal ve viral kaynaklı enfeksiyonlar, nötropenikler ve immünsüprese olgularda daha uzun rejimler olabilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Sepsis ve septik şoklu hastalarda antimikrobiyal tedavinin deaskalasyonu için günlük değerlendirmeler yapılmalıdır (İyi klinik uygulamaları).

2.6.4. Kaynak Kontrolü

- İlk 12 saatte; apse veya lokal enfeksiyon varsa drene edilmelidir. Drenaj için hasta fizyolojisinin en az etkileneceği yol seçilmelidir (cerrahi drenaj yerine perkutan drenaj gibi) (İyi klinik uygulamaları).

2.6.5. Beslenme

Sepsis Sağkalım Kampanyası: Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Yönetim Kılavuzu : 2016'ya göre;

- Enteral yoldan beslenme desteği alabilecek sepsis veya septik şok tanılı YBÜ hastalarına erken PN başlanmasını veya enteral nutrisyona ek olarak parenteral nutrisyon başlanması önerilmemektedir. Erken enteral nutrisyon başlanması önerilmektedir (Güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Erken enteral nutrisyon desteğinin uygun olmadığı sepsis veya septik şok tanılı YBÜ hastalarında yatışlarının ilk 7 gününde tek başına veya enteral nutrisyona ek olarak parenteral nütrisyon başlanması önerilmemektedir. IV glukoz başlanması ve enteral nütrisyonu tolere etmesi durumunda enteral nütrisyon başlanması önerilmektedir (Güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Enteral nutrisyon desteği alabilecek YBÜ hastalarına tam açlık veya IV glukoz yerine erken enteral beslenme başlanması önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Enteral beslenme intoleransı olan sepsis ve septik şok tanılı YBÜ hastalarında prokinetik ajan kullanımı önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Sepsis ve septik şok tanılı YBÜ hastalarında immün supleman olarak omega-3 yağ asitlerinin kullanımı önerilmemektedir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Sepsis ve septik şok tedavisinde IV selenyum (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi), arjinin (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi), glutamin (güçlü öneri orta derecede kanıt düzeyi), karnitin kullanımı önerilmemektedir.

Kılavuzda glutamin desteği önerilmemiş olsa da gene aynı kılavuzda eksojen glutamin kullanımının potansiyel faydalarından bahsedilmektedir. Eksojen takviye ile, bağırsak mukozal atrofisini ve geçirgenliği arttırarak bakteri translokasyonunun azalmasına neden olduğu, immün hücre fonksiyonunu arttırdığı, proinflamatuvar sitokin üretimini ve glutatyon ile antioksidatif kapasiteleri arttırdığı belirtilmiştir (117,118). Bununla birlikte, bu bulguların klinik önemi açık bir şekilde

belirlenememiştir. 2001 yılında yapılan bir meta-analizde eksojen Gln kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmişken (119) diğer birçok meta-analizde bu etki görülmemiştir. Septik hastalar üzerine yapılan iki küçük çalışmada (120,121) her ne kadar mortalite oranında hiçbir azalma sağlamasa da enfeksiyöz komplikasyonlarda anlamlı bir azalma görüldüğü ve organ işlev bozukluğunun daha hızlı bir şekilde düzeldiği belirtilmiştir.

2.6.6. Kan Transfüzyonu

- Myokardiyal iske mi, ciddi hipoksi veya akut hemoraji gibi hafifletici sebepler olmadıkça sepsis ve septik şokta replasman gereken hemoglobin eşiği $\leq 7\text{mg/dL}$ olmalıdır (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
- Sepsis ve anemide eritropoietin kullanımı önerilmemektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
- Hastalarda kanama yoksa veya cerrahi girişim planlanmıyorsa, kanama profilinde bozukluk olsa dahi taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).
- Trombosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ olduğunda kanama olmasa da trombosit verilmelidir. Hasta kanama açısından yüksek riskli ise trombosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ ise replasman sağlanmalıdır (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

2.6.7. Steroid Tedavisi

- Şok bulguları olmayan sepsis hastalarında önerilmemektedir.
- Yeterli sıvıresüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen hemodinamik instabilite varlığında kullanılabilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Hidrokortizon 200 mg/gün ; 8 saat içinde infüzyon tedavisi bolus tedaviden daha etkili bulunmuştur (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

2.6.8 Ventilasyon Tedavisi

- Gerilmeden ve volüm travmasından akciğer parankimini korumak için düşük tidal volümlü (6 ml/kg) (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi), düşük plato basınçlı ($\leq 30\text{ cmH}_2\text{O}$) (güçlü öneri, orta dercede kanıt düzeyi) erken mekanik ventilasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

- Alveolar kollapsı önlemek için pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) kullanılmalıdır (zayıf öneri, orta derecede kanıt kalitesi düzeyi).
- Yüksek PEEP tercih edilmelidir (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- Aspirasyon ve ventilatör ile ilişkili pnömoni riskini azaltmak için yatak başı 30-45 derece kaldırılmalıdır (güçlü öneri, zayıf kanıt düzeyi).
- Pulmoner arter kateteri rutin kullanımda önerilmemektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
- Hastaların mekanik ventilasyondan ayrılması için belirli kriterler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 2. Weaning Kriterleri

Weaning düşünülebilecek hastalar;

- Uyandırılabilir olmalı,
- Hemodinamik stabil olmalı,
- Yeni ciddi bir durum gelişme potansiyeli düşük olmalı,
- Düşük ventilasyon ve PEEP ihtiyacı olmalı,
- Düşük FiO₂'de oksijen ihtiyacı olmamalı,
- Spontan solunum denemesi başarılı olmalıdır (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)

2.6.9. Diğer Tedaviler

- İntravenöz immün globülin (IVIG)
IVIG kullanımı önerilmemektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- Aktive protein C
Aktive protein C kullanılması önerilmemektedir (122).
- Bikarbonat
Hastaların kan pH > 7.15 ise bikarbonat kullanılması önerilmemektedir (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi)
- Venöz Tromboemboli (VTE) Profilaksisi
Venöz tromboembolilerin farmakolojik profilaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmalıdır (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

Farmakolojik profilaksi ve aralıklı pnömotik kompresyon ve/veya kompresyon çorapları gibi mekanik profilaksi kombine edilerek de kullanılabilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

- Stres ülser profilaksisi

Stres ülser profilaksisi sadece kanama riski olan sepsis ve septik şok hastalarına verilmelidir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

Hastanın kanama riski var ise; stres ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörleri veya H₂ reseptör antagonistleri verilmelidir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

Eğer hastanın kanama riski yoksa profilaksi almamalıdır (iyi klinik uygulamaları).

- Kan Şekeri Kontrolü

Tedavi sırasında kan şekeri ardışık iki ölçümde 180 mg/dl'nin üstünde olması durumunda insülinin infüzyonu başlanmalı, kan glukoz düzeyi 100-180mg/dl arasında tutulmalıdır (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).

Glukoz düzeyi ve insülin infüzyon dozu 1-2saatlik takiplerle stabil hale getirildikten sonra 4 saatlik takiplere geçilebilir. (iyi klinik uygulamaları)

Kapiller kanda bakmak yerine arteriyel kandan bakmak daha güvenilirdir. (iyi klinik uygulamaları)

- Sedasyon ve Analjezi

Hastalarda ajitasyon ve delirium gelişimine ve tedavisine dikkat edilmelidir, mekanik ventile edilen hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon dozu minimumda tutulmalı ve dikkatle titre edilmelidir (*iyi klinik uygulamaları*)

ARDS dışı hastalarda nöromusküler bloker ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu Onayı alınarak (16.05.2016 tarih ve 2016/154 sayılı karar) “Helsinki Deklarasyonu” ve “İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine” uygun bir şekilde ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş yazılı onam alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde 01.06.2016 ve 01.03.2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma, prospektif, tek merkezli, randomize ve kontrollü olarak yapıldı.

Çalışmaya sepsis tanısı alan ve PN tedavisi başlanmış, 18 yaşından büyük toplam 60 hasta dahil edildi. YBÜ’ye kabul esnasında septik şok tablosunda olan hastalar, kanser hastaları, romatolojik hastalar, tüberküloz olan hastalar, Human Immunodeficiency Virus (HIV) (+) hastalar, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, hamile olan hastalar ve 18 yaşından küçük hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Sepsis tanısı alan hastalar bilgisayarlı randomizasyon yöntemi ile Glutamin (Grup G) ve Kontrol (Grup K) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup G (n=30)’ ye dahil olan hastalara standart PN (zeytinyağı bazlı) ve ek olarak Glu-Ala dipeptid solüsyonu başlanırken Grup K (n=30)’ye dahil olan hastalara standart (zeytinyağı bazlı lipid içeriği olan) PN ile beslenme başlandı.

Çalışmada kullanılan standart PN solüsyonu OliClinomel N7-1000E² olup zeytinyağı bazlı lipid solüsyonu, aminoasit çözeltisi ve glukoz çözeltisini içeren üç odalı pareteral beslenme ürünüdür. Karışım gerçekleştirildikten sonra oluşan karışımın toplam 1500 ml olup her 1000 ml’de; azot 6.6 g, amino asit 40 g, glukoz 160 g, lipid

40 g olup toplam kalori 1200 kcal, protein dışı kalori 1040 kcal, glukoz kaynaklı kalori 640 kcal, lipid kaynaklı kalori 400 kcal'dir. Amino asit çözeltisi içinde L-alanin, L-arjinin, glisin, L-histidin, L-izolösin, L-lösin, lizin, L-metiyonin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin, L-valin içermektedir.

Hastaların kalori ihtiyacı Harris- Benedict formülüne göre belirlendi.

Harris-Benedict denklemi;

- Kadınlar için ;

$$\text{Bazal enerji gereksinimi (BEG)} = 65,5 + (9.5 \times \text{Ağırlık/kg}) + (1.8 \times \text{Boy/cm}) - (4.7 \times \text{yaş/yıl}),$$

- Erkekler için;

$$\text{BEG} = 66 + (13.7 \times \text{ağırlık/kg}) + 5.0 \times \text{boy/cm}) - (6.8 \times \text{yaş/yıl})$$

formülleri ile hesaplandı.

Parenteral dipeptid glutamin-alanyl (Dipeptiven 20%, Fresenius Kabi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. , Avusturya.) olarak kullanılan Dipeptiven solüsyonunun içeriği her 100 ml'de 20 g N(2)-L-alanil-L-glutamin olup L-alanin 8,20 g ve L-glutamin 13,46 g'dır. Dozu 0,35 mg/kg olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan hastalara sepsis tanısı üçüncü uluslararası sepsis ve septik şok konsensus kararları (Sepsis-3) doğrultusunda belirlenen kriterler ile konuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, yoğun bakıma giriş tanıları, 0, 3, ve 7. günlerdeki lökosit sayısı (WBC), ESR, CRP, laktat, SOFA skorları ve YBÜ'ne kabulde hesaplanan APACHE-II skorları kaydedildi.

Endocan düzeyi ölçümü için hasta sepsis tanısı aldığı gün ve sonrasındaki 3. ve 7. günlerde biyokimya tüpünehastanın rutin tetkikleri için periferik vendenalınan kan örneklerinden 3cc ayrıldı. Örnekler 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı ve endocan düzeyi çalışmak üzere -80C°'de saklandı. Serum örnekleri üreticinin yönergeleri doğrultusunda çalışıldı (Human Endothelial cell-specific molecule 1/endocan ELISA Kit, BT- laboratory, Kat no EA3160Hu, Şangay).

Serum örnekleri insan ESM-1'e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikolar ile kaplanan kuyucuklara ilave edildi. Daha sonra biyotin ile konjuge edilmiş hedef antijen kuyucuklara eklendi. Standartlardaki veya örneklerdeki antijenler, yakalama antikoruna bağlanmak için biyotin konjuge antijen ile yarışırılar.

Bağlanmamış antijenler Biotek ELx 50 (ABD) ile yıkanılır. Daha sonra TMB substratı eklenir ve renk gelişir. Oluşan sarı renk 450 nm’de ELISA okuyucu (Biotek EL 800, ABD) ile okundu.

Çalışmaya dahil edilen hastalar için 28 günlük takipler öngörüldü, bu süreç içerisinde exitus olan yada taburcu olan hastalar kaydedildi.

3.3.İstatistiksel Yöntem

Veriler ‘SPSS Software Paketi’ kullanılarak (version 22.0, SPSS Inc., IL, ABD) analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık derecesi $p<0.05$ değerine göre sınırlandırıldı. Tüm veriler ‘ortalama $\pm$ standart sapma veya % (n) veya ortanca (min-max)’ olarak değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılımı ‘Shaphirowilk testi’ ile belirlendi.

Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir.

4. BULGULAR

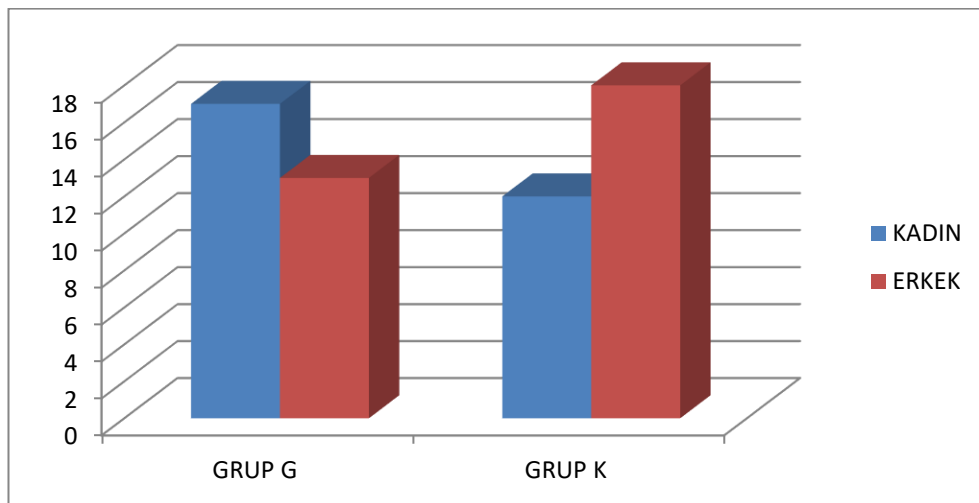
Sepsis-3 kriterlerine göre seçilen 60 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Bu hastalara ait demografik ve sayısal veriler aşağıda gösterilmektedir.

Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 3. Gruplar Arası Yaş Verileri ve Standart Sapmaları

	n	Ort $\pm$ SS	p
Grup G	30	58,83 $\pm$ 17,66	0,34
Grup K	30	61,80 $\pm$ 17,02	

Çalışmaya dahil edilen hastaların grup ayrımı yapılmaksızın %51,7'si erkek (n=31), % 48,3 'ü (n=29) kadındı. Gruplar arası cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0,19)



Şekil 8. Grupların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik tanıları tabloda Tablo 4'te görülmektedir. Hastaların grup ayrımı yapılmaksızın %16,7'si KOAH alevlenmesi, %15'i SVO, %13,3'ü HELLP veya eklempsi, %11,7'si ürosepsis, %10'u travma, %15'i pnömoni, %5'i menenjit ve %13,3'ü arrest veya postCPR tanıları ile takip edilmekteydi.

Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Tanıları

KLİNİK TANILAR	GRUP	N
KOAH ALEVLENMESİ	Grup G	4
	Grup K	6
SVO	Grup G	5
	Grup K	4
HELLP/ EKLEMPSİ	Grup G	5
	Grup K	3
ÜROSEPSİS	Grup G	3
	Grup K	4
TRAVMA	Grup G	3
	Grup K	3
PNÖMONİ	Grup G	4
	Grup K	5
MENENJİT	Grup G	2
	Grup K	1
ARREST/ POSTCPR	Grup G	4
	Grup K	4

Olguların 0. Gün APACHE-II skorları açısından istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 5. Gruplar Arası 0. Gün APACHE-II Skorlarının Dağılımları

	n	Ort±SS	p
Grup G	30	18,96±5,67	0,75
Grup K	30	18,53±5,21	

Gruplar arasında WBC 0., 3. ve 7. gün değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 6. Gruplar Arasında WBC Değerlerinin Günlere Göre Dağılımları

	GRUP	Ort±SS	p
WBC 0	Grup G	13,23±6,67	0,38
	Grup K	11,90±5,52	
WBC 3	Grup G	13,78±7,80	0,14
	Grup K	11,43±6,16	
WBC 7	Grup G	11,45±6,47	0,91
	Grup K	12,31±6,60	

Gruplar arasında ESR 0. , 3. Ve 7. Gün değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 7. Gruplar Arası ESR Değerlerinin Günlere Göre Dağılımları

	GRUP	Ort±SS	p
ESR 0	Grup G	35,20±23,48	0,34
	Grup K	41,56±27,70	
ESR 3	Grup G	49,40±29,02	0,17
	Grup K	46,23±25,02	
ESR 7	Grup G	55,33±28,90	0,67
	Grup K	49,76±19,37	

Gruplar arasında günlere göre CRP ve laktat değerlerinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. CRP ve Laktat değerlerinin 0. , 3. Ve 7. Gün değerlerinin Gruplara göre Kıyaslanması

	Gru p	0. Gün Ort±SS	p	3. Gün Ort±SS	p	7. Gün Ort±SS	p
CRP	Gru p G	100,29±96,3 0	0,6 7	136,35±117,1 2	0,7 2	159,80±140,8 9	0,2 9
	Gru p K	110,98±98,5 0		129,31±108,8 2		127,06±127,8 7	
Lakta t	Gru p G	2,48±3,07	0,2 6	2,33±2,82	0,1 1	3,29±3,47	0,1 6
	Gru p K	2,19±1,42		2,19±1,19		1,95±1,09	

Kontrol grubunun SOFA 0. gün ölçümleri Glutamin grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p=0,013).

Tablo 9. Gruplar Arası SOFA Skorlarının Günlere Göre Dağılımları

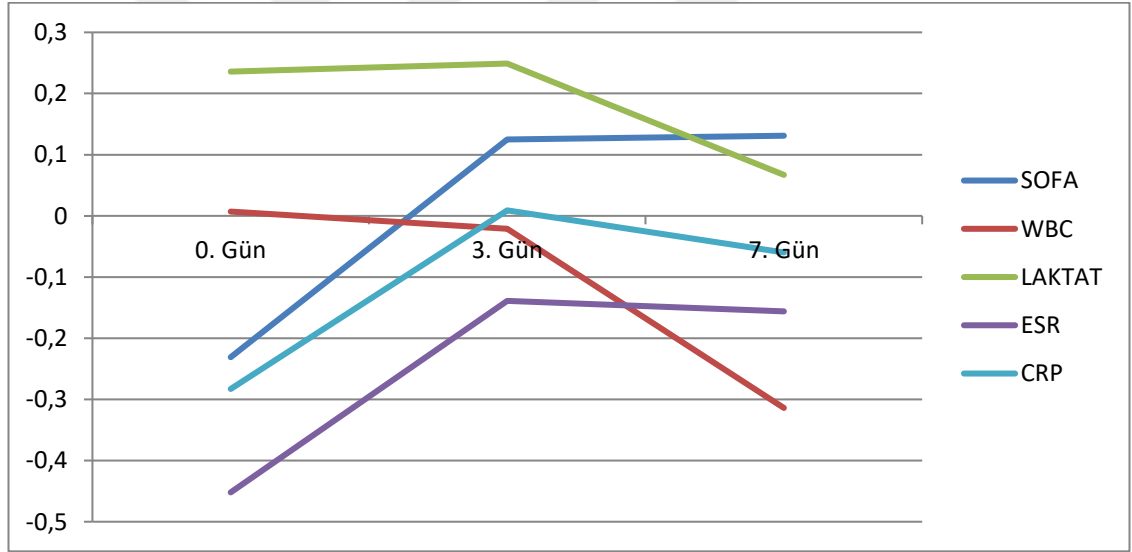
	GRUP	Ort±SS	p
SOFA 0	Grup G	3,86±2,01	0,02
	Grup K	5,65±3,14	
SOFA 3	Grup G	4,73±2,21	0,08
	Grup K	5,96±2,94	
SOFA 7	Grup G	5,53±3,73	0,56
	Grup K	6,00±3,79	

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında Gln takviyeli PN alan hastaların Endocan 7 değerlerin ortalaması Endocan 3 değerlerinin ortalamasından sayısal olarak daha düşük bulunmuşken Grup K için Endocan 7 değerlerinin ortalaması Endocan 3'e göre daha yüksektir. Ancak istatistiksel olarak Gln takviyeli PN veya standart PN ile beslenmenin Endocan düzeylerine anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir.

Tablo 10. Günlere Göre Endocan Ölçümlerinin Gruplar Arası Kıyaslanması

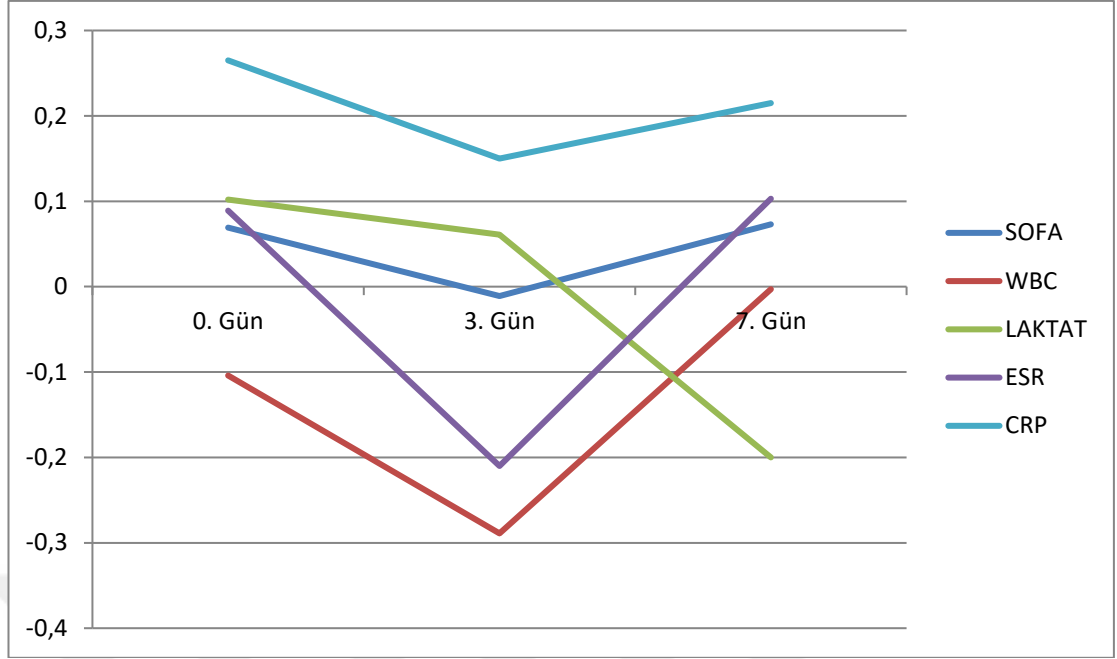
	Grup G (ort±SS)	Grup K (ort±SS)	p
ENDOCAN 0	196,81±149,90	158,89±168,91	0,09
ENDOCAN 3	207,24±168,99	158,52±144,53	0,17
ENDOCAN 7	195,79±138,47	200,74±178,15	0,75

Grup G için SOFA, WBC, laktat, ESR ve CRP ölçümlerinin günlere göre Endocan değerleri ile ilişkisi Spearman's rho korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Buna göre Grup G için WBC 0. gün ölçüm değerleri ile endocan 0. gün ölçüm değerleri arasında orta şiddette ilişki bulunmuştur ($r= 0,452$). Grup G için Laktat 0 ve 3 ile Endocan 0 ve 3 arasında pozitif yönlü; SOFA 0 ile Endocan 0 arasında negatif yönde zayıf ilişki bulunmuştur.

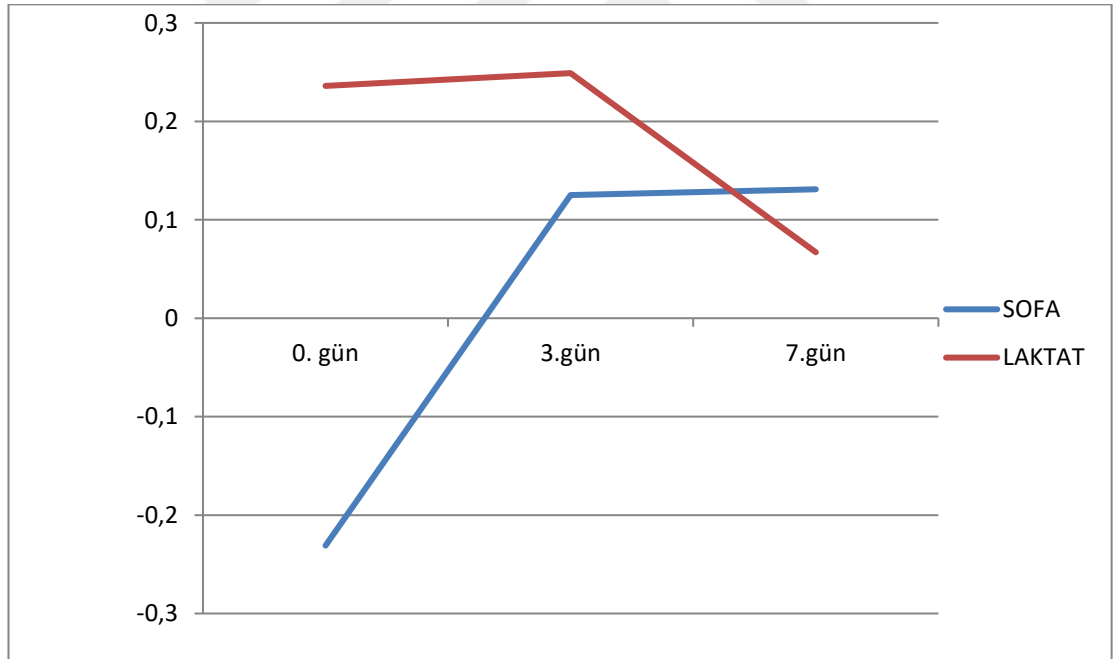


Şekil 9. Grup G İçin Günlere Göre SOFA, WBC, Laktat, CRP, ESR İle Endocan Korelasyonu

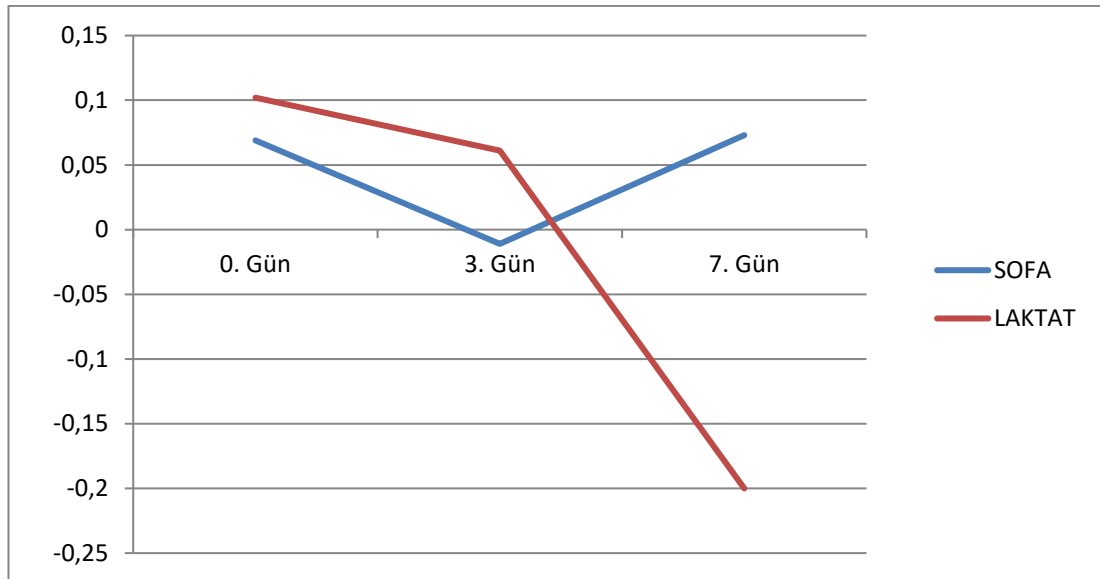
Grup K için SOFA, WBC, laktat, ESR ve CRP ölçümlerinin günlere göre Endocan değerleri ile ilişkisi Spearman's rho korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Buna göre Endocan değerleri ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.



Şekil 10. Grup K için Günlere Göre SOFA, WBC, Laktat, CRP, ESR ile Endocan Korelasyonu



Şekil 11. Grup G için günlere göre laktat ve SOFA ölçümlerinin aynı gün Endocan değerleri ile korelasyonu



Şekil 12. Grup K için günlere göre laktat ve SOFA ölçümlerinin aynı gün Endocan değerleri ile korelasyonu

Grup G ve K için günlere göre SOFA skoru ve laktat değerlerinin Endocan ölçümleri ile arasında korelasyon bulunmamıştır.

Eksitus ve taburculuk durumları açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p > 0,005$)

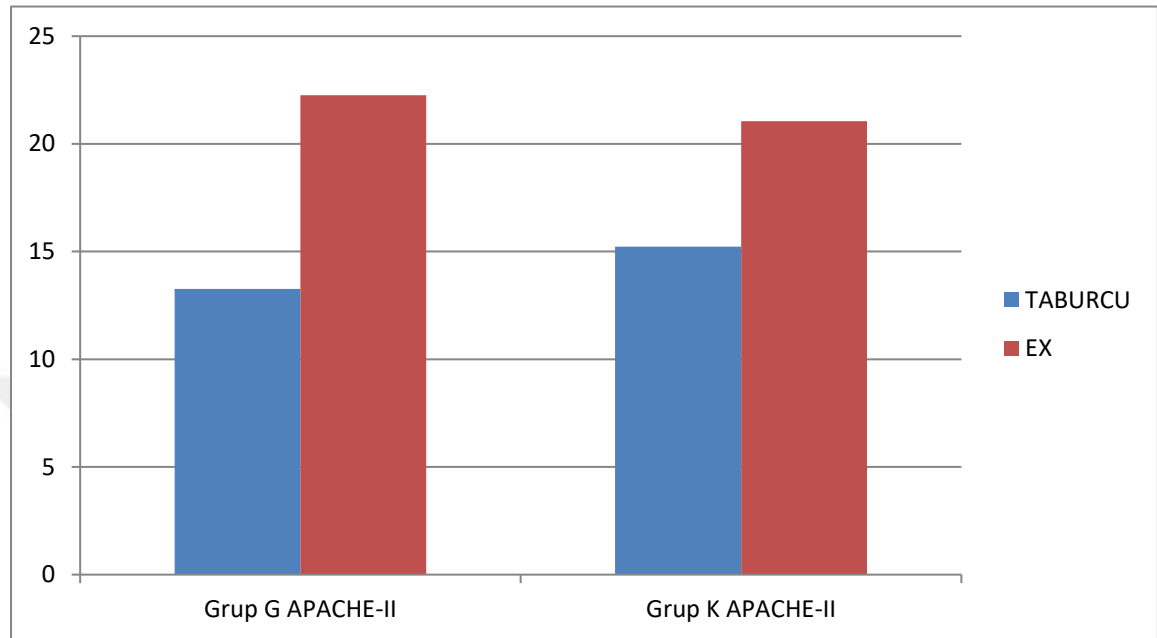
Tablo 11. Gruplar arası eksitus ve taburculuk durumlarının kıyaslanması

		n	p
Grup G	Taburcu	11	0,59
	Eksitus	19	
Grup K	Taburcu	13	
	Eksitus	17	

Tablo 12. Eksitus ve Taburcu Olan Hastaların APACHE-II skorlarının Gruplara Göre Kıyaslanması

		n	Ort±SS	p
Grup G	Taburcu	11	13,27±4,07	0,01
	Eksitus	19	22,26±3,38	
Grup K	Taburcu	13	15,23±4,34	0,01
	Eksitus	17	21,05±4,42	

Her iki grupta da eksitus olan hastaların 0. Gün APACHE-II skorları taburcu olan hastaların APACHE-II skorlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.($p<0,05$)



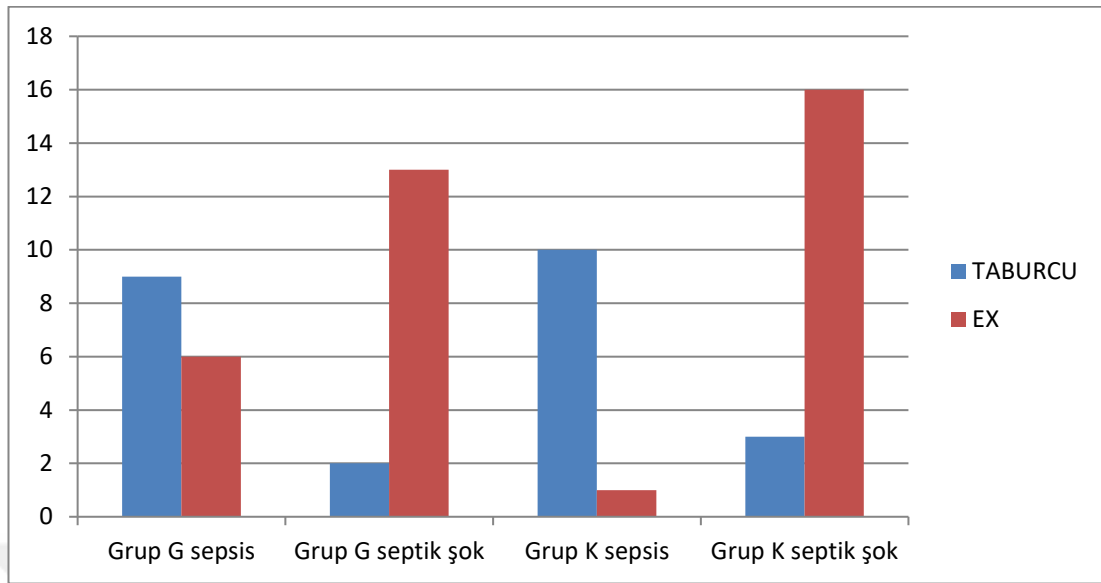
Şekil 13. Eksitus ve Taburcu Olan Hastaların APACHE-II skorlarının Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar arası septik şok gelişim istatistikleri ise Tablo 12’de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak septik şok gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup farkı gözetmeksizin çalışmaya dahil edilen hastaların %56,7’sinde (n=34) septik şok gelişmiş iken %43,3’ünde (n=26) septik şok gelişmemiştir.

Tablo 13. Gruplar arası septik şok gelişim istatistikleri

		% (n)	p
Grup G	Septik Şok Var	%50 (n=15)	0,29
	Septik Şok Yok	%50 (n=15)	
Grup K	Septik Şok Var	%63,3 (n=19)	
	Septik Şok Yok	%36,7 (n=11)	

Her iki grupta da septik şok gelişimi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (Grup G için $p=0,008$ ve Grup K için $p=0,001$)



Şekil 14. Gruplara Göre Septik Şok Gelişen Hastalarda Taburculuk ve Eksitus Dağılımları

Her iki grupta da SOFA 7. gün skorları septik şok gelişen hastalarda septik şok gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. (Grup G için $p=0,029$ ve Grup K için $p=0,001$)

Tablo 14. Gruplar arasında SOFA skorunun Septik Şok Gelişimi ile İlişkisi

		Septik Şok	Ort±SS	P
Grup G	SOFA 0	Septik şok gelişmeyen	3,53±1,45	0,374
		Septik şok	4,20±2,45	
	SOFA 3	Septik şok gelişmeyen	4,00±1,36	0,126
		Septik şok	5,46±2,66	
	SOFA 7	Septik şok gelişmeyen	4,00±3,07	0,029
		Septik şok	7,06±3,78	
Grup K	SOFA 0	Septik şok gelişmeyen	5,54±3,41	0,886
		Septik şok	5,72±3,06	
	SOFA 3	Septik şok gelişmeyen	4,90±2,46	0,146
		Septik şok	6,61±3,08	
	SOFA 7	Septik şok gelişmeyen	2,90±2,62	0,001
		Septik şok	7,88±3,12	

İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da sayısal olarak Grup K için septik şok gelişen hastalarda Endocan 7. gün değerlerinin ortalaması Grup G'ye göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 15. Gruplar Arasında Septik Şok Gelişen Hastaların Endocan Değerlerinin Günlere Göre Karşılaştırılması

	Grup G	Grup K	p
Endocan 0. Gün Ort±SS	196,33±176,36	156,87±188,33	0,202
Endocan 3. Gün Ort±SS	253,21±193,32	165,11±149,43	0,137
Endocan 7. Gün Ort±SS	155,59±119,63	211,11±195,31	0,656

Eksitus olan hastaların günlere göre Endocan değerlerinin ortalamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 16. Gruplara Göre Eksitus olan Hastaların Günlere Göre Endocan Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup G	Grup K	p
Endocan 0. Gün Ort±SS	220,29±168,04	175,11±195,08	0,129
Endocan 3. Gün Ort±SS	250,99±183,47	171,71±156,73	0,129
Endocan 7. Gün Ort±SS	216,83±143,18	193,55±146,37	0,707

5. TARTIŞMA

Sepsis enfeksiyona karşı düzensiz inflamasyon cevabının sebep olduğu bir klinik tablodur. Sepsis ile indüklenen dengesiz inflamatuvar profil immün hücrelerde persistan disfonksiyona yol açar. Böylece sekonder enfeksiyonlara duyarlılık gelişir ve septik şok progresyonuna zemin hazırlanır (123).

Gln desteğinin inflamatuvar mediyator ekspresyonunu düzenlemede, hücrel koruma yollarını indüklemeye ve sepsis sırasında uzak organ hasarının hafifletilmesinde önemli bir rol oynadığını bilinmektedir (124-128).

Doku ve plazmada aminoasit seviyeleri, hastalık ve stres dönemlerinde her zaman değişir, bu değişimin Gln için azalma yönünde olduğu bilinmektedir (129). YBÜ'ne kabul edilen hastaların büyük çoğunluğunda Gln eksikliği olabileceği klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (130). 80 YBÜ hastası ile yapılan bir çalışmada düşük plazma Gln seviyeleri (<420 nmol/mL) ileri yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içinde bulunmuştur (131).

Takae ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada farklı hasta gruplarında plazma Gln seviyesi <400 nmol/mL veya >700 nmol/mL olan hastalarda mortalite oranlarının plazma Gln seviyesi 400-700 nmol/mL olan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (132).

Dipeptid formdaki Gln serbest Gln'den daha kolay çözünür ve kararlılık seviyesi daha yüksektir (133). Ayrıca alaninin sepsiste herhangi bir koruyucu etkisinden bahsedilmez ve HSP70 ekspresyonunu arttırmaz. Buna ilaveten son çalışmalar deneysel endotokseminde iv Gln ile L-alanin-L-Gln'in mezenterik mikrosirkülasyonun korunması üzerine etkilerinin benzer olduğunu göstermiştir (134). Kritik bakımda parenteral Gln dipeptidlerin faydaları pek çok randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (135). Bu nedenle çalışmamızda Gln-dipeptid formu tercih edildi.

CRP veya ESR gibi yaygın olarak kullanılan enfeksiyon biyobelirteçleri, sepsisin diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırt edilmesinde, hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde, tedavinin etkinliğinin izlenmesinde ve hastalığın sonlanımının öngörülmesinde kullanımlarıyla daha önce pekçok çalışmaya konu olmuşlardır. Ancak yeni tanınmış birbiyogösterge olan Endocan, yalnızca sepsis ile olan ilişkisi açısından araştırılmıştır. Enfeksiyon sırasında Endocan düzeylerindeki değişiklikler ve Endocan düzeylerinin klinik faktörlerle olan ilişkileri konusunda pek fazla araştırma bulunmamaktadır (6). Çalışmamızda parenteral Gln ile yapılan immün desteğin sepsis hastalarında serum Endocan düzeyleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların (n=60) yaş ortalaması 60 ± 17 idi. Bu veri pek çok epidemiyolojik sepsis çalışması ile uygunluk göstermektedir. Martin ve ark. tarafından 1979 ile 2002 yılları arasında 10,422,301 yetişkin sepsis hastasının incelendiği çalışmada ABD’de yaşlı (≥ 65 yaş) insanlar nüfusun %12’si iken sepsis popülasyonunun %64,9’u olarak bulunmuştur. Yaşlı erişkinlerde sepsis insidansının orantısız bir şekilde arttığı sonucuna varmışlardır (136). Bu çalışmayı destekler nitelikte bir diğer veri de Rube’n ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir gözlemsel çalışmanın sonucunda ortaya çıkmıştır (137). Sepsis mortalitesini tahmin etmek için 11 YBÜ’de yürüttükleri prospektif çalışmanın verilerini aynı YBÜ’lerde 2002 yılında yürütülen başka bir çalışmanın verileri ile kıyasladıklarında yaş ortalamasında artış olduğunu gözlemlemişlerdir.

Fransa’da yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında YBÜ’de takip edilen 3738 sepsis hastasının yaş ortalaması 65 olarak bulunmuştur (138).

Günümüzde yaşlı insanların yaşlılığın getirdiği komorbiditeler nedeni ile hastalığa daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bakteriyemi vakalarının %40-50’sini yaşlıların oluşturduğu gösterilmiştir (139). Bununla birlikte ileri yaş, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığın artması ve aşılarla verilen yanıtın azalması ile sonuçlanan immün fonksiyonda ilerleyici bir düşüş ile ilişkilidir (140,141). Angus ve arkadaşlarının ABDdeki 7 eyalet hastanesinde 1995 yılında ölen ve taburcu edilen toplam 6.621.559 kişinin dosyalarının incelendiği çalışmada (142), 192.980 ciddi sepsis vakası tespit edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 63,8 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların %51,7’si erkek ve %48,3’ü kadın olarak bulunmuştur. 2006 yılında Nguyen ve arkadaşlarının sepsis üzerine yaptıkları

prospektif bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 66 olarak bulunmuştur ve hastaların %63'ü erkek, %37'si kadın olarak tespit edilmiştir (143).

Literatürde Gln ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı hasta gruplarında mortalite ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Ameliyat sonrası ve/veya kritik hastalığı olan tıbbi ve cerrahi hastalarla yapılan küçük randomize ve kontrollü klinik çalışmalar, Gln (veya suda çözünür ve ısıya dayanıklı Gln dipeptidler) ile takviye edilen PN'nin azot dengesini, bağırsak bariyer fonksiyonunu, bağışıklık sistemini ve/veya klinik sonuçları (hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hastanede kalış süresi ve mortalite dahil) iyileştirebileceğini göstermiştir (144-149). Buna karşın 2009 yılında yayınlanan ve sonuçları 2013 yılında revize edilen REDOXS çalışmasında (150), Kuzey Amerika ve Avrupa'da 40 YBÜ'de mekanik ventilatör ile takip edilen ve multiorgan yetmezliği olan 1223 erişkin hasta seçilmiş ve bu hastalara Gln ve/veya antioksidan takviyeleri verilmiştir. Bunun sonucunda Gln takviyesi alan grupta Gln almayan gruba göre klinik olarak herhangi bir fayda gözlenmezken 28 günlük mortalitede hafif artış ve hastane mortalitesi ile 6 aylık mortalitede ise belirgin olarak artış görülmüştür. Bu çalışma, hasta grubunun multiorgan yetmezliği olan sepsis hastalarından oluşması nedeniyle önceki çalışmalardan farklıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda genellikle multiorgan yetmezliği ve şok tablosu içinde olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu çalışmayı önceki çalışmalardan ayıran bir diğer faktör de Gln'in hem parenteral hem de enteral olarak ve daha önceki çalışmalardan daha yüksek dozda (30g/gün) uygulanmış olmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek doz Gln desteğinin multiorgan yetmezliği olan hastalarda erken dönemde başlanması mortalitede artışa neden olabileceği düşünülebilir.

REDOXS çalışmasında bulunan subgrupların post hoc analizinin yapıldığı diğer bir çalışmada ise başlangıçta renal yetmezliği olan hastaların Gln ve/veya antioksidan takviyesi sonrası tüm çalışma popülasyonuna göre 28 günlük mortalite artışı en fazla olan subgroup olduğu gösterilmiştir (151).

2011 yılında, Avrupa'daki 10 büyük merkezi kapsayan 'SIGNET' (the Scottish Intensive care Glutamine or Selenium Evaluative Trial) çalışmasının sonuçları da REDOXS çalışmasını destekler niteliktedir. Bu çalışmada PN'a ilaveten Gln takviyesinin enfeksiyonlara, mortaliteye, hastanede kalış süresine ve antibiyotik kullanım süresine bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (152).

Hollanda, Almanya, Fransa ve Belçika’da Şubat 2010 ile Nisan 2012 arasında yürütülen MetaPlus çalışmasında ise 14 YBÜ’den 301 erişkin hasta yüksek proteinli enteral nutriyon alan ve bunun yanında immün düzenleyici (Gln, selenyum, omega 3 yağ asitleri ve antioksidanlar) besin takviyesi alanlar olarak ik gruba ayrılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında ise immün düzenleyici takviyelerin klinik bir faydası gösterilememiş ve bunun yanında mortalite oranlarında ise artış bulunmuştur (153).

Bu çalışmalardan önce yapılan klinik araştırmalar Gln takviyesinin kritik hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisi olabileceği yönündeydi ancak bu çalışmalarla birlikte Gln takviyesinin mortaliteye etkisi sorgulanmaya başlandı.

Çalışmamızda Gln destekli nütrisyonun mortalite ve taburculuk üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi gösterilememiş olsa da Gln alan grupta eksitus olan hasta sayısı daha fazla idi (13’e karşı 11). Ancak şunu da belirtmek gerekir ki bizim sonuçlarımızda Grup G’de mortalitenin sayısal olarak yüksek oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu açıdan hasta sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlılığını teşkil etmektedir.

Meta-analiz çalışmalarında Gln takviyesinin kritik hastalarda rutin kullanımı ile ilgili bir tavsiye yoktur(154). Burada dikkat çekici olan nokta enteral yol ile beslenen ve enteral yolla Gln takviyesi alan hastalarda Gln’nin yararlı etkilerinin daha az oranlarda görülmesidir (155,156). Bu durumda kritik hasta grubunda enteral yolla verilen Gln takviyesinin emilim düzensizlikleri nedeniyle biyoyararlanımında değişiklik olabilmesi hipotezi öne sürülebilir. Bu hipotez kritik hastalarda mikrovillus bütünlüğünün sağlanması için fizyolojik olan yolun enteral yolla beslenme olmasına dair genel kanaat ile çelişmektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da enteral Gln takviyesinin plazma Gln konsantrasyonuna etkisinin parenteral Gln’ye göre daha az olduğu gösterilmiştir (157,158,159). Buna karşın parenteral yolla Gln veya Gln dipeptid alan hastalarla yapılan çalışmalar arasında ise sadece biri kritik hastalarda parenteral yol ile Gln kullanımını savunmaktadır (160).

Bu açıdan Gln etkinliği ile ilgili daha güvenilir veriler elde edebilmek için daha geniş ve homojen hasta gruplarında EN ile beslenen kritik hastalarda ‘parenteral’ Gln takviyesinin mortaliteye etkisinin incelendiği prospektif randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yetişkin bir kritik hastada parenteral Gln takviyesinin rutin olarak kullanılıp kullanılmayacağı hala tartışmalıdır. Uzun yıllardır YBÜ girişinde düşük plazma Gln

konsantrasyonu ile olumsuz sonuçlar arasındaki ilişki bilinmektedir (156,131). Rodas ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise YBÜ'ne kabul sırasında plazma Gln düzeyinin düşük olmasının YBÜ sonrası mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret edilmektedir ve YBÜ takibi süresince Gln takviyesi yapılması önerilmektedir (161). Bu veriler hipoglutaminemili kritik hasta grubunun Gln takviyesi için en uygun hasta grubu olduğuna işaret etmektedir (154).

YBÜ'ye kabul sırasında Gln plazma değerinin ölçülmesi hasta popülasyonunun belirlenmesi için faydalı olabilir. Bunun dışında ileride yapılacak çalışmalarda Gln'nin formülasyonu, dozu, veriliş yolu, süresi ve zamanlamasına odaklanarak çalışma dizaynı yapılması daha kesin sonuçların elde edilmesini sağlayabilir (162).

Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması hastaların YBÜ'ne kabulünde veya daha sonra plazma Gln düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır. Ancak akut hastalık ve stres durumlarında plazma Gln düzeylerinde düşüş olduğu bilinmektedir. Yaşlı hastalarda ise yaşa bağlı kas kitlesi kaybı nedeniyle iskelet kasından Gln sentezinde düşüş olabileceği akılda tutulmalıdır (163). Bu nedenlerle çalışmamıza dahil edilen hastaların YBÜ kabulünde plazma Gln düzeylerinin düşük olduğu düşünülebilir.

Oudemans-van Straaten ve ark., septik şok ve yaşlılığın, düşük plazma Gln seviyeleri ve yüksek mortalite ile kuvvetli bir şekilde korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (131).

Sağlık durumu iyi olmayan evde bakıma muhtaç yaşlı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada günlük 600 mg Gln takviyesi alınmasıyla sağlık durumunda iyileşme olduğu gösterilmiştir (164).

Literatürde yer alan bazı hayvan çalışmalarında (165). Gln takviyesinin immün sistemi düzenleyici etki ile septik şok gelişimini önleyebileceği bilgisi yer almaktadır. Bu etkiler arasında doku HSP ekspresyonunda artış (166) ve/veya proinflamatuvar sitokin salınımında azalma (167) sayılabilir. Fakat bu koruyucu etki insan çalışmaları tarafından desteklenmemiştir. Örneğin Gln takviyesi için olumsuz sonuçlanan REDOXS çalışmasında çalışmaya dahil edilen hastaların %90'ı çalışmaya katıldıklarında şok tablosunda idi ve Gln takviyesi ile herhangi bir klinik fayda gösterilemedi.

Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olsa da septik şok gelişen hasta sayısı kontrol grubunda Gln takviyesi alan

gruba göre daha fazla idi (%50'ye karşı %63,3). Bu açıdan değerlendirildiğinde Gln takviyesi alan hastalarda prognozun görece iyi olduğu sonucuna varılabilir. Septik şok ve Gln takviyesi ilişkisi ile ilgili daha geniş hasta gruplarıyla ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmada parenteral yolla Gln dipeptid takviyesi alımının mortalite ve septik şok üzerinde anlamlı etkilerinin görülmemiş olmasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az oluşu ve yaş ortalamasının yüksek oluşu nedeniyle organ yetmezliğine yatkınlığın fazla oluşunun etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gruplar arasında 0., 3. ve 7. günlerde ölçülen ESR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Çetinbaş ve ark. tarafından SIRS tanısı alan 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada takiplerde tüm hastalarda ESR değeri sayısal olarak artmış, Gln takviyesi almayan grupta meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (168). ESR değerleri açısından Çetinbaş ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ile çalışmamızın sonuçları arasındaki uyumsuzluğun her iki çalışmadaki hasta grupları arasındaki tanısal farktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta grubu sepsis 3 konsensus kararlarına göre sepsis tanısı alan hastalardan oluşmakta iken Çetinbaş ve ark. yaptığı çalışma SIRS tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Her ne kadar sepsis 3 kriterlerine göre sepsis tanısında SIRS kriterleri artık kullanılmasa da SIRS hasta grubu ve sepsis hasta grubu karşılaştırıldığında klinik tablonun sepsis lehine daha ağır olması aşıkardır. Çünkü SIRS kriterleri hastanede yatan ve kanıtlanmış hiçbir enfeksiyonu olmayan pek çok hastada pozitif olabilir (1),

Kritik hastalarda enfeksiyonun seyri ve mortalite değerlendirmesinde ESR'nin bir belirteç olarak tek başına anlamlılığı düşüktür. ESR ancak diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte yorumlandığında değer kazanmaktadır. 1006 hasta ile yapılan geniş, retrospektif bir çalışmada ESR'nin infeksiyöz hastalarda duyarlılığının düşük ancak özgüllüğünün yüksek olduğu bulunmuştur (169). Bu veri ESR'nin tarama için kullanılabilirliğinin kısıtlı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında günlere göre ölçülen CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da takipler sırasında ilerleyen günlerde CRP seviyeleri artarken kontrol grubunda CRP seviyeleri Gln alan gruba göre daha düşük bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Wischmeyer ve ark. tarafından ağır yanık hastaları ile yapılan çalışmada yanık

meydana geldikten 14 gün sonra Gln takviyesi alan grupta CRP seviyelerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (170). Bizim çalışmamızda takip süresi 7 gündür.

Mik ve ark. tarafından kolorektal kanser nedeniyle opere olan 1189 hastanın verilerinin tarandığı retrospektif bir çalışmada rutin CRP takibinin erken dönemde intraabdominal sepsisin erken tanısında güvenilir ve anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (171). CRP klinik olarak rutin takipte en sık kullanılan biyomarkerlerden biri olma özelliğini korumaktadır.

Póvoa ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise plazma CRP seviyeleri enfeksiyon durumu ile belirgin olarak ilişkili bulunmuştur ve 50 mg/L ve üzerindeki CRP seviyelerinin yüksek oranda sepsisi gösterdiği ve günlük takibinin WBC'ye göre sepsis taramasında daha yararlı olduğu gösterilmiştir (172). Buna karşın Suberviola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise serum CRP ve WBC ölçümlerinin tek başına mortaliteyi öngörmeye etkili olmadığı tespit edilmiştir (173). Çalışmamızda Gln alan grupta WBC 7. gün değerlerinin ortalaması 0. ve 3. gün değerlerine göre düşük olarak bulunmuştur. Ancak istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Oral yoldan 21 g/gün dozunda uygulanan Gln, Crohn'lu hastalarda, CRP düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (174). Aksine parenteral Gln, 3 araştırmada çeşitli hasta gruplarında CRP düzeylerinde azalmaya yol açmıştır (175,176). Ancak bu çalışmalarda CRP standart beslenmenin uygulandığı grupta da azalmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda Grup K'nin 0. gün ortalama SOFA skoru Grup G'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,001$) yüksektir. 3. gün ve 7. gün değerleri arasında ise sayısal olarak Grup K daha yüksek SOFA skoru ortalamasına sahipken istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir. Bu veri Grup K için hastaların prognozunun daha kötü olabileceği olarak yorumlanabilir. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında eksitus oranları açısından bir fark bulunmamıştır.

Entübe olmayan 732 sepsis ve septik şok hastasını içeren retrospektif bir çalışmada YBÜ'ye kabul esnasında hesaplanan SOFA skoru değerinin hastalığın bazal ciddiyetini yansıttığı ve SOFA takibinde oluşan değişikliklerin ise hastanede meydana gelen klinik kötüleşme ve tedaviye yanıtızsızlık durumunu yansıttığı gösterilmiştir (177). Aynı çalışmada eksitus olan hastaların SOFA skoru değerleri hayatta kalanlara göre daha yüksek bulunmuş ve 65 yaş üstü hastalarda SOFA skorunun 5'in üzerinde olmasının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda takipler sırasında her iki grupta da SOFA skorunda artış olmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Takiplerde Grup K'de sayısal olarak SOFA skoru ortalaması daha yüksek bulunmuştur ve bu durum Grup K'de daha fazla septik şok gelişen hasta olmasını açıklayabilir. Her iki grup için de beklendiği gibi septik şok gelişen hastalarda mortalite istatistiksel olarak daha fazladır.

2011 yılında yayınlanan 413 YBÜ hastası üzerinde yapılan İskandinav Gln çalışmasında kontrol grubu ile parenteral Gln takviyesi alan grup arasında YBÜ takibi boyunca SOFA skorlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (178). Ancak bu çalışma popülasyonu sadece septik hastalardan değil tüm YBÜ hastalarından oluşmaktadır ve hastalara kombine enteral ve parenteral beslenme uygulanmıştır.

Andrews ve ark. tarafından YBÜ'de kritik hastalara parenteral Gln ve/veya selenyum verilerek mortalite üzerine etkinliklerinin araştırıldığı bir çalışmada takipler sırasında SOFA skoru açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (179).

Çalışmamızda septik şok gelişen hastaların 7. gün SOFA skorları her iki grupta da istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu veri septik şok ile SOFA skoru ve mortalite arasındaki dolaylı ilişki ile açıklanabilir. Sonuçlarımız bu açıdan literatür ile çelişmemektedir.

İstatistiksel olarak çalışmamızda her iki grupta taburcu olan ve eksitus olan hastaların APACHE-II skorları arasında eksitus olan hastaların lehine anlamlı farklılık mevcuttu. Daha önce yapılan pek çok çalışmada APACHE-II skorunun mortalitenin bağımsız bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır.

Kritik hastalarda APACHE-II skoru hesaplanmasında ana fizyolojik verilerin kullanılması bu skora sistemini mortalitenin önemli bir göstergesi haline getirmiştir (180). Huang ve ark. yaptıkları bir çalışmada septik şok hastaları için APACHE-II skorunun mortaliteyi etkileyen prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir (181).

Ohve ark. ise 18 yaş üstü septik şok hastaları ile yaptıkları bir çalışmada yüksek APACHE-II skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmede faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (182).

Lee ve ark. ise 1190 YBÜ hastasının dahil edildiği bir çalışmada APACHE-II skorunun YBÜ sonrası mortaliteyi öngörmede etkili olduğu ve hastanın erken dönemde YBÜ ihtiyacı olup olmadığını belirlemede de kullanılabileceğini gösterdiler

(183). Sonuçlarımız bu açıdan da literatür ile uyumluluk göstermektedir. Ancak Sepsis-3 kılavuzuna göre mortalitenin öngörülmesine SOFA skoru daha değerli olarak kabul edilmiştir. APACHE-II skorunun kılavuza göre sepsiste mortalite değerlendirmesinde yeri bulunmamaktadır.

Sepsis 3 konsensus kararlarına göre laktat ≥ 2 mmol/l olması septik şok kriteri sayılmaktadır ve hiperlaktatemi hastalığın ciddiyetini ve artmış mortalite riskini gösteren önemli bir belirteçtir (184).

Çalışmamızda gruplar arası laktat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup G'de 7. gün laktat değerleri sayısal olarak Grup K'nin 7. Gün laktat değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Gln kullanımının laktat değerlerini arttırmış olabileceği yönünde bir değerlendirme yapılabilir. Elde ettiğimiz bu sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak bu durum hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının yüksek olması ve doku hipoperfüzyonu ile organ yetmezliği gelişimine yatkınlığın fazla olmasıyla açıklanabilir. Her ne kadar güncel literatüre göre Gln'in YBÜ'de rutin kullanımı önerilmese de Gln'in laktat seviyelerine etkisinin daha objektif değerlendirilebilmesi için spesifik hasta grupları için bağımsız Gln-laktat çalışmaları tasarlanabilir. Çalışmamızın sonucunda istatistiksel olarak anlamsız olsa da Grup G'de eksitus olan hasta sayısı daha fazla bulunmuştur. Buna göre yüksek laktat seviyelerinin yüksek mortaliteyle ilişkili bulunması literatüre göre beklenen bir durumdur (185). Varis ve arkadaşlarının 513 septik şok hastasında yaptığı çalışmada hastalarda ilk bakılan laktat düzeyi 2 mmol/l üzerinde olan ve 2 mmol/l ile altında olan gruplar arasında 90 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Laktat > 2 mmol/l olan grupta mortalite istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (186).

Endocan endotelial hasarın bir göstergesidir ve sepsis patogenezinin merkezinde de endotelial hasar yer almaktadır (187). Sepsis ve septik şokta Endocan değerlerinin yükseldiğine dair pek çok çalışma bulunmaktadır (94).

Gln takviyesinin septik hastalarda immün fonksiyonun iyileştirilmesine katkıda bulunduğuna dair deneysel ve klinik çok sayıda yayın mevcuttur (188,189). Sepsiste immün fonksiyonun iyileşmesinin endotelial disfonksiyonu düzeltebileceği ve bu düzelmenin de Endocan seviyelerini düşürebileceği hipotezi ile çalışmayı tasarladık.

Sonuçlarımıza göre gruplar arası ESM-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak Grup G için 7. gün ESM-1 değeri Grup K'ye göre sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında Grup K'de 7.gün Endocan değerlerinin ortalaması 3. gün değerlerinin ortalamasına göre yüksek iken Grup G'de 7. gün Endocan değerleri açısından 3. güne göre düşüş gözlenmiştir. Bu veriler her ne kadar istatistiksel olarak anlamsız olsa da daha geniş hasta grupları ile yapılabilecek Gln-Endocan ilişkisi ile ilgili yeni çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Dominic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Endocan düzeylerinin ölçümlerinin 1. ve 3. günlerde septik şok için değerli tanı kapasitesi olduğu ortaya konmuştur (7). Çalışmamızda septik şok gelişen hastalarda gruplar arası Endocan düzeyleri açısından günlere göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Almanya'da 175 sepsis hastası ile yapılan bir çalışmada sepsis progresyonunda dolaşımdaki inflamatuvar moleküllerin değişiklikleri incelenmiş ve Endocan seviyelerinin sepsis ve septik şokta arttığı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda çalışma ekibi elde ettikleri verilerin bağımsız kohort çalışmalarında Endocan ve sıralı SOFA skorları korelasyonu gösterilerek doğrulanması gerektiğini vurgulamaktadır (94). Her ne kadar istatistiksel olarak bu korelasyonu gösterememiş olsak da ileri çalışmaların gerektiği görülmektedir.

Literatürde Endocan'ın immün nütrisyon ve diğer septik belirteçler ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada sepsis tanısı almış 150 hastada Endocan'ın prognostik değeri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda bu belirtecin WBC, yüksek laktat seviyeleri, APACHE-II ve SOFA skorları ile belirgin derece de korelasyon gösterdiği ancak CRP ve IL-6 ile korelasyonu olmadığı belirtilmiştir (7). Çalışmamızda Grup G için WBC 0 ile Endocan 0 değerleri arasında elde ettiğimiz pozitif yönde orta dereceli korelasyon bu çalışma ile paraleldir. Ancak CRP ve SOFA değerleri ile Endocan değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda günlere göre Endocan değerlerinin gruplar arasında günlere göre bakılan diğer belirteçler ile herhangi bir korelasyonu tespit edilmemiştir. Kazunori ve ark. tarafından yapılan çalışmada Endocan seviyelerinin bakteriyemi hastalarında yükseldiği ancak CRP, prokalsitonin gibi bakteriyemi göstergeleri ile korelasyonu olmadığı bulunmuştur (6). Çalışmamızda eksitus olan hastaların gruplara göre Endocan seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Ancak

sayısal olarak Grup G için eksitus olan hastalarda günlere göre Endocan değerleri daha yüksektir. Mortalitenin sayısal olarak yüksek olduğu Grup G için laktat ve Endocan değerlerinin de sayısal olarak daha yüksek olması literatür ile uyumludur. Mihajlovic ve ark. yaptıkları çalışma ile Endocan seviyelerinin sepsis mortalitesini göstermekte APACHE-II ve SOFA skorlarından daha iyi bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (190).



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Toplum sağlığı için büyük bir problem olan ve ekonomik maliyeti günden güne artan sepsis gibi yaygın bir sendromun erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yeni tedavi modaliteleri ve yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi için halen çalışmalar devam etmektedir.

Her ne kadar kılavuzlarda henüz kesin bir bilgi olarak yer almasa da sepsis hastalarında rutin Gln kullanımı önerilmemektedir ve bu konuda orta dereceli kanıtlar sunulmaktadır. Pek çok hayvan çalışmasında immünite üzerine yararı gösterilen Gln için kritik hastalar üzerinde bu klinik faydalar gösterilememiştir. Bu alanda yeni çalışmalar yapılması gerekliliği aşikârdır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin ışığında parenteral beslenen hastalarda parenteral Gln takviyesinin Endocan seviyelerini, septik şoka gidişi ve mortaliteyi etkilemediği sonucuna vardık.

1. Sepsis hasta gruplarında Gln takviyesinin ideal dozu, ideal veriliş şekli ve süresinin belirlenmesi için

2. Sepsis tanısı, hastalığın seyri ve sonucunu öngörmede kullanılan bir belirteç olarak Endocan'ın tedavi modaliteleri ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilişkilerinin belirlenmesi açısından

daha yüksek hasta sayılarıyla tasarlanmış ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810.
2. Jiang, Li, et al. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis. *Journal of International Medical Research* 43.2 (2015): 188-195.
3. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96. PubMed PMID: 16625125.
4. Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P. Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine*, 42, 1749-1755.
5. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14: R15. doi: 10.1186/cc8872 PMID: 20144219.
6. Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y (2015) . Characteristics of Serum Endocan Levels in Infection. *PLoS* 10(4):e0123358. DOI:10.1371/journal.pone. 0123358.
7. Pauly, Dominic, et al. Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care* 31.1 (2016): 68-75.
8. Weitzel LR, Wischmeyer PE. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now. *Crit Care Clin* 2010; 26: 515-525.

9. Singh R, Gopalan S, Sibal A. Immunonutrition. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 417-419.
10. Fan J, Wu L, Li G, Tao S, Sheng Z, Meng Q, Li F, Yu L, Li L. Effects of enteral nutrition with parenteral glutamine supplementation on the immunological function in septic rats. *Br J Nutr.* 2015 Jun 14;113(11):1712-22. doi:10.1017/S0007114515001099. PubMed PMID: 26067806
11. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev.* 1990 Aug;48(8):297-309. Review. PubMed PMID: 2080048.
12. de Oliveira GP, Silva JD, de Araújo CC, Prota LF, Abreu SC, Madeira C, Morales MM, Takiya CM, Diaz BL, Capelozzi VL, Panizzutti R, Pelosi P, Rocco PR. Intravenous glutamine administration reduces lung and distal organ injury in malnourished rats with sepsis. *Shock.* 2014 Mar;41(3):222-32. doi:10.1097/SHK.0000000000000102. PubMed PMID: 24430537.
13. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS and Kochevar M; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Glutamine Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors: A.S.P.E.N. position paper: Parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract* 26: 479-494, 2011.
14. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep.* 2017 May;6(5):576-584. doi: 10.3892/br.2017.885. Epub 2017 Apr 5. PubMed PMID: 28529738; PubMed Central PMCID: PMC5431459.
15. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med.* 2006 Dec;32(12):2077. Epub 2006 Oct 13.

16. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis:molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct;25(4):609-34.

17. Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2015 Sep 23;4:119. doi:10.1186/s13643-015-0103-6. Review.

18. Perner A, Gordon AC, Angus DC, Lamontagne F, Machado F, Russell JA, Timsit JF, Marshall JC, Myburgh J, Shankar-Hari M, Singer M. The intensive care medicine research agenda on septic shock. *Intensive Care Med.* 2017 Sep;43(9):1294-1305.

19. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000 Apr;16(2):179-92. Review. PubMed PMID: 10768078

20. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–774.

21. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 2016;274:332

22. RHEE, Chanu, et al. Estimating The National Burden Of Sepsis Using Clinical Data. In: C23. Critical Care: What Can Be Measured Can Be Improved- Investigating The Epidemiology And Outcomes Of Patients With Acute Critical Illness. American Thoracic Society, 2017. p. A5010-A5010.

23. Palleschi, M. T., Siriannia, S. O'Connor, N., Dunn, D., & Hasenau, S. M. (2014). An interprofessional process to improve early identification and treatment for sepsis. *Journal for Healthcare National Quality*, 36(4), 23-31.

24. TYBD 2017-2018 Sepsis Eğitim Seti Sepsis Tanımlama ve Farkındalık Slâyt Seti
25. Wang H, Naghavi M, Allen C: Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–1544.)
26. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 259–272.
27. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in prehospital emergency care: Analysis of incidence, care, and outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 186: 1264-1271.
28. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. 2013 Aug. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb- PubMed PMID: 24199255.
29. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. 2016 May. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-. PubMed PMID: 27359025.
30. Hex N. The cost of Sepsis Care in UK. YHEC Final Report 2017.
31. Reinhart, K., R. Daniels, and F. R. Machado. "World Sepsis Day Steering Committee and the Global Sepsis Alliance Executive Board. The burden of

- sepsis: a call to action in support of World Sepsis Day 2013." *Rev Bras Ter Intensiva* 25.1 (2013): 3-5.
32. Pomara, C., et al. "A Pathophysiological Insight into Sepsis and Its Correlation with Postmortem Diagnosis." *Mediators of inflammation* 2016.
 33. Taeb, Abdalsamih M., Michael H. Hooper, and Paul E. Marik. "Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management." *Nutrition in Clinical Practice* (2017): 0884533617695243.
 34. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851.
 35. Bone RC. The patogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
 36. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91
 37. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.
 38. Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):80-84.
 39. (Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003; 348:138-150).
 40. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998;274:577–595.
 41. (Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJF, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*, 1989; 74:1704-1710.).

42. L.T. May et al. Antibodies chaperone circulating IL-6. Paradoxical effects of anti-IL-6 'neutralizing' antibodies in vivo. *J Immunol*, 1993; 151(6):3225–3236.
43. Shin HS, Xu F, Bagchi A, Herrup E, et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonist broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *J Immunol*, 2011; 186(2):1119-1130.
44. F.A. Bozza et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit. Care*, 2007; 11(2):R49.
45. D. Andaluz-Ojeda et al. A combines score of pro- and anti-inflammatory improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*, 2012; 57(3):332–336.39.
46. Yang L, Xie M, Yang M, Yu Y, Zhu S, Hou W, Kang R, Lotze MT, Billiar TR, Wang H, Cao L, Tang D. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis. *Nat Commun*, 2014; 5:4436.
47. KARAALİ, Rıdvan, and Fehmi TABAK. "Sepsis Patogenezi." *Klinik Gelişim Dergisi*: 71-75.
48. Opal, S. M., and T. Poll. "Endothelial barrier dysfunction in septic shock." *Journal of internal medicine* 277.3 (2015): 277-293.
49. Ostrowski SR, Haase N, Müller RB, Möller MH, Pott FC, Perner A, Johansson PI. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care*. 2015 Apr 24;19:191. doi: 10.1186/s13054-015-0918-5. PubMed PMID: 25907781; PubMed Central PMCID:PMC4423170.

50. Levi M, van der Poll T. Endothelial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2013 Oct;39(10):1839-42. doi: 10.1007/s00134-013-3054-1. Epub 2013 Aug 8. PubMed PMID:23925547.
51. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008 Mar;83(3):536-45.
52. De Backer, D., Orbegozo Cortes, D., Donadello, K., & Vincent, J.L. (2014) Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 5, 73-79.
53. Edul, V.S., Enrico, C., Laviolle, B., Vazquez, A.R., Ince, C., & Dubin, A. (2012) Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med* 40, 1443-1448.
54. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges. *Pharmacol Ther.* 2017 Sep;177:56-66. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.040. Epub 2017 Feb 21. Review.
55. Fink MP, Evans TW (2002) Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 28:369-375.
56. Duran-Bedolla J, Montes de Oca-Sandoval MA, Saldaña-Navarro V, Villalobos-Silva JA, Rodriguez MC, Rivas-Arancibia S. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction. *Clin Invest Med.* 2014 Apr 1;37(2):E58-69. Review. PubMed PMID:24690420.

57. Scott MC. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017Feb;35(1):1-9. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.002. Review. PubMed PMID: 27908326.

58. Yokota PK, Marra AR, Martino MD, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, dos Santos OF. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e104475.

59. Hayashida K, Kondo Y, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Mar 6;7(3):e014305. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014305.

60. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Jun;45(3):129-138. doi: 10.5152/TJAR.2017.93753. Epub2017 Feb 1. Review.

61. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct; 13(10):818-829.

62. (Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving

Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.Epub 2017 Jan 18. PubMed PMID: 28101605.)

63. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*2003; 31: 1250–56.

64. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign:international guidelines for management of severe sepsis and septicshock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.

65. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-54; PMID:9971870; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>.

66. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. 2006. Procalcitoninas a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*34:1996 –2003.

67. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561–71.

68. Pepys MB, Gideon MH. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–11.

69. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Jul 3;2(3):ofv098. doi:10.1093/ofid/ofv098. eCollection 2015 Sep. Review. PubMed PMID: 26258155; PubMed Central PMCID: PMC4525013.

70. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119:16–6.e17–28.
71. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006; 17:430–3.
72. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78:1001–9.
73. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1985; 145:1796–9
74. Dowton SB, Colten HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin Hematol* 1988; 25:84–90.
75. Sargin G, Yavaşoğlu İ, Kadıkoylu G, Bolaman Z. Lactic Acidosis: A Short Review of Cases. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2011; 3:63-66.
76. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 2016 Jan;149(1):252-61. doi:10.1378/chest.15-1703.
77. Bellomo R. Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Critical Care* 2002;6(4):1.
78. Stanley WC. Myocardial lactate metabolism during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1991 Aug;23(8):920-4.

79. Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M. Diabetes mellitus'un akut metabolik komplikasyonları: Laktik asidoz. Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi, 1998; 4:718-719.
80. Cohen RD, Simpson R. Lactate metabolism. Anesthesiology. 1975 Dec;43(6):661-73.
81. Mészáros K, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. Contribution of different organs to increased glucose consumption after endotoxin administration. J Biol Chem. 1987 Aug 15;262(23):10965-70.
82. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956 Feb 24;123(3191):309-14.
83. Doughty CA, Bleiman BF, Wagner DJ, Dufort FJ, Mataraza JM, Roberts MF, Chiles TC. Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth. Blood. 2006 Jun 1;107(11):4458-65. Epub 2006 Jan 31
84. Walmsley SR, Print C, Farahi N, Peyssonnaud C, Johnson RS, Cramer T, Sobolewski A, Condliffe AM, Cowburn AS, Johnson N, Chilvers ER. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1 α -dependent NF- κ B activity. J Exp Med. 2005 Jan 3;201(1):105-15.
85. Nolt B, Tu F, Wang X, Ha T, Winter R, Williams DL, Li C. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. Shock. 2017 Aug 1. doi: 10.1097/SHK.0000000000000958.
86. Broder G, Weil Mh. Excess Lactate: An Index Of Reversibility Of Shock In Human Patients. Science. 1964 Mar 27;143(3613):1457-9.

87. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016 Aug 13;20(1):257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.

88. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017 Jul 20;12(7):e0181704. doi:10.1371/journal.pone.0181704. eCollection2017. PubMed PMID: 28727802; PubMed Central PMCID: PMC5519182.

89. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.0289.

90. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Albers AB, Heffner AC, Kline JA, Jones AE: Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest* 143:1548-1553, 2013.

91. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, Ray S, Dengel A: Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care* 15:R229-2011.

92. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, Suarez A, Parekh H, Jaehne A, Rivers EP: Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 7:6- 2010.

93. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J: Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care* 3:39-2015.

94. Ioakeimidou A, Pagalou E, Kontogiorgi M, Antoniadou E, Kaziani K, Psaroulis K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Prekates A, Antonakos N, Lassale P, Gogos C; Hellenic Sepsis Study Group. Increase of circulating endocan over sepsis follow-up is associated with progression into organ dysfunction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Apr 28.
95. Lassale P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996; 271: 20458-64.
96. De Freitas CN, Legendre B, Parmentier E, Scherpereel A, Tsicopoulos A, Mathieu D, Lasalle F (2013) Identification of a 14 kDa fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in sepsis. *J Pharm Biomed Anal* 78-79:45–51.
97. Kechagia M, Papassotiriou I, Gourgoulis KI. Endocan and the respiratory system: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Dec 12;11:3179-3187. doi:10.2147/COPD.S118692. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 28003744; PubMed Central PMCID: PMC5161333.
98. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res*. 2000; 37: 417-25.
99. Bechard D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001; 167: 3099-106.
100. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34: 532-7.

101. Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti- inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998; 351: 950-3.

102. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, Lortat-Jacob H. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010 Nov;20(11):1380-8. doi: 10.1093/glycob/cwq100

103. Gaudet A, Chenevier-Gobeaux C, Parmentier E, Delobel JE, Dubucquoi S, Mathieu D, Lassalle P, De Freitas Caires N. Endocan is a stable circulating molecule in ICU patients. *Clin Biochem*. 2017 Oct;50(15):870-877. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.04.011. Epub 2017 Apr 18. PubMed PMID: 28427918.

104. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013;2013:705027.

105. Recchia FM, Xu L, Penn JS, Boone B, Dexheimer PJ. Identification of genes and pathways involved in retinal neovascularization by microarray analysis of two animal models of retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1098-105.

106. B. D. Grigoriu, F. Depontieu, A. Scherpereel et al., “Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer,” *Clinical Cancer Research*, vol. 12, no. 15, pp. 4575–4582, 2006.

107. N. Y. Ji, Y. H. Kim, Y. J. Jang et al., “Identification of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential serum marker for colorectal cancer,” *Cancer Science*, vol. 101, no. 10, pp. 2248–2253, 2010.

108. J. Janke, S. Engeli, K. Gorzelniak et al., “Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity,” *Hormone and Metabolic Research*, vol. 38, no. 1, pp. 28–33, 2006.
109. Lin LY, Yeh YC, Chu CH, Won JGS, Shyr YM, Chao Y, Li CP, Wang SE, Chen MH. Endocan expression is correlated with poor progression-free survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(41):e8262. doi: 10.1097/MD.00000000000008262. PubMed PMID: 29019897; PubMed Central PMCID: PMC5662320.
110. Kao SJ, Chuang CY, Tang CH, Lin CH, Bien MY, Yu MC, et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:445-51.
111. Kali A, Shetty KS. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol*. 2014 Nov-Dec;46(6):579-83. doi:10.4103/0253-7613.144891. Review. PubMed PMID: 25538326; PubMed Central PMCID: PMC4264070.
112. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39(2):386–391.
113. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between achloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72.
114. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014

Dec;40(12):1795-815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z. Epub 2014 Nov 13.
PubMed PMID: 25392034; PubMed Central PMCID: PMC4239778.

115. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593.
116. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2013;310(16):1683-91.
117. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29(5):834–840
118. Suchner U, Kuhn KS, Furst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc*. 59(4):553–563.
119. Marik PE, Zaloga GP (2001) Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 29(12):2264–2270.
120. Beale RJ, Sherry T, Lei K et al (2008) Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 36(1):131–144
121. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A et al (2004) L-alanyl-l-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr*. 23(1):13–21)
122. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS et al (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366(22):2055–2064.

123. Hu YM, Hsiung YC, Pai MH, Yeh SL. Glutamine Administration in Early or Late Septic Phase Downregulates Lymphocyte PD-1/PD-L1 Expression and the Inflammatory Response in Mice With Polymicrobial Sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Mar 1;148607117695245. doi: 10.1177/0148607117695245.

124. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:190-197. / Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. *Crit Care Med.* 2005;33:1206-1213.

125. Kessel A, Toubi E, Pavlotzky E, et al. Treatment with glutamine is associated with down-regulation of Toll-like receptor-4 and myeloid differentiation factor 88 expression and decrease in intestinal mucosal injury caused by lipopolysaccharide endotoxaemia in a rat. *Clin Exp Immunol.* 2008;151:341-347.

126. Oliveira GP, Oliveira MB, Santos RS, et al. Intravenous glutamine decreases lung and distal organ injury in an experimental model of abdominal sepsis. *Crit Care.* 2009;13:R74.

127. Hu YM, Pai MH, Yeh CL, Hou YC, Yeh SL. Glutamine administration ameliorates sepsis-induced kidney injury by downregulating the high mobility group box protein-1-mediated pathway in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302:F150-F158.

128. Hu YM, Yeh CL, Pai MH, Lee WY, Yeh SL. Glutamine administration modulates lung gamma delta T lymphocyte expression in mice with polymicrobial sepsis. *Shock.* 2014;41:115-122.

129. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001;74:25–32.
130. Buter H, Bakker AJ, Kingma WP, Koopmans M, Boerma EC. Plasma glutamine levels in patients after non-elective or elective ICU admission: an observational study. *BMC Anesthesiol*. 2016 Mar 10;16:15.
131. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med*. 2001;27:84-90.
132. Tsujimoto T, Shimizu K, Hata N, Takagi T, Uejima E, Ogura H, Wasa M, Shimazu T. Both high and low plasma glutamine levels predict mortality in critically ill patients. *Surg Today*. 2017 Apr 3.
133. Furst P, Albers S, Stehle P: Glutamine-containing dipeptides in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14(Suppl 4):118S-124S, 1990.
134. Scheibe R, Schade M, Grundling M, Pavlovic D, Starke K, Wendt M, Retter S, Murphy M, Suchner U, Spassov A, et al.: Glutamine and alanyl-glutamine dipeptide reduce mesenteric plasma extravasation, leukocyte adhesion and tumor necrosis factor- α (TNF- α) release during experimental endotoxemia. *J Physiol Pharmacol* 60(Suppl 8):19Y24, 2009.
135. Stehle P, Kuhn KS. Glutamine: an obligatory parenteral nutrition substrate in critical care therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:545467. doi:10.1155/2015/545467. Epub 2015 Oct 1. Review. PubMed PMID: 26495301; PubMed Central PMCID: PMC4606408

136. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):15-21. PubMed PMID:16374151.

137. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, Ballesteros JC, Domínguez-Berrot AM, Moradillo-Gonzalez S, Macías S, Álvarez-Martínez B, Fernández-Calavia MJ, Tarancón C, Villar J, Blanco J; GRECIA Network. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med.* 2017 Jan 1:885066617711882.

138. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004 Apr;30(4):580-8.

139. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* (2002) 2:659–66. doi:10.1016/S1473-3099(02)00437-1.

140. Carr, E.J.; Dooley, J.; Garcia-Perez, J.E.; Lagou, V.; Lee, J.C.; Wouters, C.; Meyts, I.; Goris, A.; Boeckxstaens, G.; Linterman, M.A.; Liston, A. The cellular composition of the human immune system is shaped by age and cohabitation. *Nat Immunol.* 17:461-468; 2016

141. Shaw, A.C.; Goldstein, D.R.; Montgomery, R.R. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 13:875-887; 2013.

142. Angus, D.C., Linde-Zwirble, W.T., Lidicker, J., et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine-Baltimore-*, 2001.29(7): 1303-1310.

143. Nguyen, D.N., Spapen, H., Su, F., ve diğ., Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*, 2006. 34(7): 1967-1974.
144. Stehle P, Zander J, Mertes N, et al. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet*. 1989;1:231–233.
145. Hammarqvist F, Wernerman J, Rustom A, et al. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis and improves nitrogen balance. *Ann Surg*. 1989;209:455–461.
146. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double blind, controlled study. *Ann Int Med*. 2002;116:821–828.
147. Van der Hulst RRWJ, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*. 1993;341:1363–1365. 5. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology*. 1994;107:1595–1601.
148. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition*. 1997;13: 295–302.
149. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 1998;227:302–308.
150. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. REducing Deaths due to OXidative

Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc.* 2006Aug;65(3):250-63.

151. Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, Muscedere J, Jones G, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 May;39(4):401-9.
152. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al : Randomized trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342: 1542-50.
153. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Aug 6;312(5):514-24.
154. Smedberg M, Wernerman J. Is the glutamine story over? *Crit Care.* 2016 Nov 10;20(1):361.
155. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr.* 2013;32(2):213–23.
156. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, Wu FX. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD010050.

157. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard highprotein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(5):514–24.
158. Melis GC, Boelens PG, van der Sijp JR, Popovici T, De Bandt JP, Cynober L, van Leeuwen PA. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipetide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. *Br J Nutr*. 2005;94(1):19–26.
159. Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, Venetz W, Altelheld B, Stehle P, Schneider H. Early enteral supplementation with keypharmakonutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008;36(1):131–44.
160. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(2):R76.
161. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Hebert C, Norberg A, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci*. 2012;122:591–7.
162. Hyeyoung Kim. Glutamine as an Immunonutrient. *Yonsei Med J*. 2011 Nov 1; 52(6): 892–897.
163. Meynial-Denis D. Glutamine metabolism in advanced age. *Nutr Rev*. 2016 Apr;74(4):225–36. doi: 10.1093/nutrit/nuv052. Epub 2016 Mar 2. Review.

164. Ohtani M, Kawada S, Seki T, Okamoto Y. Amino acid and vitamin supplementation improved health conditions in elderly participants. *J Clin Biochem Nutr.* 2012Mar;50(2):162-8.

165. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM, Chang EB. Glutamine reduces cytokine release, organ damage, and mortality in a rat model of endotoxemia. *Shock.* 2001 Nov;16(5):398-402. Cruzat VF, Bittencourt A, Scmazzon SP, Leite JS, de Bittencourt PI Jr, Tirapegui J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition.* 2014 May;30(5):602-11.

166. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM & Chang EB (2001a) Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat. *Journal of Applied Physiology* 90, 2403–2410.

167. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM & Chang EB. Glutamine reduces cytokine release, organ damage, and mortality in a rat model of endotoxemia. *Shock* 16, 398–402.

168. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care.* 2010Dec;25(4):661.e1-6.

169. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 146:1581–3.

170. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, Kahana M. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med.* 2001 Nov;29(11):2075-80.

171. Mik M, Berut M, Dziki L, Dziki A. Does C-reactive protein monitoring after colorectal resection with anastomosis give any practical benefit for patients with intra-abdominal septic complications? *Colorectal Dis.* 2016 Jul;18(7):O252-9.
172. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1052-6.
173. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, et al. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 2012. 36(3): 177-184.
174. Hond ED, Hiele M, Peeters M, Ghoo Y, Rutgeerts P. Effects of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23: 7-11.
175. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 598-604.
176. Ockenga J, Borchert K, Stüber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 1302-1309.
177. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, Pini R. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med.* 2017 Feb 10.

178. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, Guttormsen AB, Hendrikx S, Pettilä V, Rossi P, Sjöberg F, Winsö O; Scandinavian Critical Care Trials Group. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Aug;55(7):812-8.
179. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, Vale LD, Battison CG, Jenkinson DJ, Cook JA; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011 Mar 17;342:d1542.
180. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M, Finn J, Lee KY, Webb SA. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2006;10:R4.
181. Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, Yu CJ, Ko WJ. Severe Sepsis and Septic Shock: Timing of Septic Shock Onset Matters. *Shock* 2016;45:518-24.
182. Oh DH, Kim MH, Jeong WY, Kim YC, Kim EJ, Song JE, Jung IY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, Song YG, Kim JM. Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Aug 26. pii: S1684-1182(17)30190-1.
183. Lee H, Lim CW, Hong HP, Ju JW, Jeon YT, Hwang JW, Park HP. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Mar;43(2):175-86.

184. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-573.
185. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of emergency medicine* 2005;45(5):524-8
186. Varis E, Peetila V, Poukkanen M, Jakob SM, Karlsson S, Perner A, Takala J, Wilkman E. Evolution of blood lactate and 90-day mortality in septic shock. A post hoc analysis of the finnaki study. *Shock* 2016.
187. Cox LA, van Eijk LT, Ramakers BP, Dorresteijn MJ, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P. Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo. *Shock.* 2015 Apr;43(4):322-6.
188. Fürst P. New developments in glutamine delivery. *J Nutr* 2001;131:2562S–8S.
189. Fürst P. A thirty-year odyssey in nitrogen metabolism: from ammonium to dipeptides. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:197–209.
190. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, Cebovic TN. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014 May;93:92-7.